

Bedeutung der etablierten Risikoscores „The Society of Thoracic Surgeons“ und „EuroSCORE“ sowie des präoperativen Hämoglobins für die Prognose des interventionellen und operativen Aortenklappenersatzes

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der

Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Ewan Salih

geboren am 05.03.1985 in Suleimaniya/Irak

Erster Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Dr. disc. pol. Markus Wolfgang Ferrari

Zweiter Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Khosro Hekmat

Dritter Gutachter: Herr PD. Dr. med. Markus Richter

Tag der öffentlichen Verteidigung: 01.11.2016

Diese Arbeit ist in Liebe und Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet.

Abkürzungsverzeichnis

AI	Aortenklappeninsuffizienz
ANV	Akutes Nierenversagen
AS	Aortenklappenstenose
AUC	Area under the curve
BMI	Body mass index
CE	Conformité Européenne
DAVA	Dezellularisierte Aortenklappen-Allograft
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DPH	Dezellularisierten Pulmonalhomograft
EACTS	European Association for Cardio- Thoracic Surgery
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EKG	Elektrokardiogramm
ES	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
ES log	Logistischer EuroSCORE
Hb	Hämoglobin
HLM	Herz-Lungen-Maschine
KI	Konfidenzintervall
KH	Krankenhaus
KHK	Koronare Herzerkrankung
KÖF	Klappenöffnungsfläche
KZ	Kurzzeit

LA	Lokalanästhesie
LZ	Langzeit
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MS	Mitralklappenstenose
NYHA	New York Heart Association
Pat.	Patienten
PVL	Paravalvuläres Leck
PSM	Propensity-Score-Matching
ROC	Receiver Operating Characteristic
r_s	Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman
SAVR	Surgery Aortic Valve Replacement
STS-Score	The Society of Thoracic Surgeons- Score
TA	transapikal
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation
TF	transfemoral
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
Inhaltsverzeichnis	6
Zusammenfassung	8
1. Einleitung	10
1.1 Einführung in die Thematik.....	10
1.2 Aortenklappenstenose	11
1.2.2 Ursachen der Aortenklappenstenose.....	12
1.2.3 Pathophysiologie der Aortenklappenstenose	13
1.2.4 Klinik und Prognose der Aortenklappenstenose.....	13
1.2.5 Diagnostik der Aortenklappenstenose	15
1.3 Behandlung der Aortenklappenstenose	16
1.3.1 Konservative Behandlung.....	16
1.3.2 Operativer Aortenklappenersatz	17
1.3.2.1 Herzklappenprothesen.....	18
1.3.2.1.1 Mechanische Herzklappenprothesen	18
1.3.2.1.2 Biologische Herzklappenprothesen	19
1.3.3 Transkatheter-Aortenklappenimplantation	21
1.3.3.1 Historische Entwicklung.....	21
1.3.3.2 Indikationsstellung.....	22
1.3.3.3 Prognose.....	23
1.3.3.4 Die Durchführung	24
1.3.3.5 Transkatheter-Herzklappenprothesen	26
1.4 Etablierte herzchirurgische Risikoscores.....	30
1.4.1 EuroSCORE.....	30
1.4.2 STS-Score	33
1.5 Das Hämoglobin als Risikoprädiktor	34
1.6 Zielstellung der Arbeit.....	35
2. Material und Methoden	36
2.1 Untersuchungsdesign und Datensammlung.....	36
2.2 Definitionen und Berechnung der Risikoscores	37
2.3 Statistische Methoden.....	38

3. Ergebnisse	40
3.1 Basisdaten der Studienpopulationen	40
3.2 Mortalität	45
3.2.1 Die vorhergesagte Mortalität im Vergleich zur tatsächliche 30-Tage-Mortalität	45
3.2.2 Zusammenhang des präoperativen Hämoglobins mit der 30-Tage-Mortalität	49
3.3 Morbidität	53
3.3.1 Postoperative Morbidität	53
3.3.2 Bluttransfusionen	54
3.3.3 STS-Score-Morbidität	55
4. Diskussion	62
4.1. Hintergrund der Arbeit	62
4.2 Diskussion der Methodik	63
4.3 Diskussion der erhobenen Basisdaten	64
4.4 Diskussion der Mortalitätsvorhersage	65
4.4.1 Mortalitätsrisiko anhand des STS-Scores und des ES log	65
4.4.2 Relevanz des Hämoglobins für die Prognose	68
4.4.2.1 Einfluss der Bluttransfusion auf das Outcome	69
4.5 Diskussion der Morbiditätsvorhersage	70
5. Schlussfolgerungen	73
6. Ausblick in die Zukunft	74
7. Literatur- und Quellenverzeichnis	76
Anhang	87

Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung:

TAVI ist mittlerweile ein etabliertes Verfahren für Behandlung von inoperable und Hochrisikopatienten mit hochgradiger, symptomatischer Aortenklappenstenose. Etablierte Risikoscores „The Society Thoracic of Surgeons-Score“ (STS-Score) und „Logistischer EuroSCORE“ (ES log) werden in den Leitlinien zur Risikoeinschätzungen von Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose empfohlen. Patienten mit hohem Risiko werden mit einer TAVI versorgt. Die Anwendbarkeit der Scores für TAVI ist im Zusammenhang mit klinischen Variablen noch nicht ausreichend validiert. Ziel der vorliegenden Studie war es daher, die Relevanz von STS-Score, ES log und von einem niedrigen präoperativen Hämoglobin-Wertes auf die Prognose der TAVI im Vergleich zu SAVR zu untersuchen. Des Weiteren wurde der Vorhersagekraft der STS-Score-Morbidität untersucht.

Methodik:

Die Arbeit basiert auf der retrospektiven Analyse aller Patienten, die im Zeitraum von 01.01.2008 bis zum 31.12.2012 im Universitätsklinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena eine TAVI oder einer SAVR mit biologischen Herzklappenprothesen erhalten haben. Zusätzlich zur Auswertung der Daten von allen Patienten, wurden Patienten (n=368) nach einem Propensity-Score-Matching ausgewählt, wodurch in der Analyse eine Risikoadjustierung möglich wurde.

Ergebnisse:

Das Studienkollektiv bildeten 275 TAVI- (Alter: 81,24 Jahre \pm 6,7 Jahre; STS-Score 9,92% \pm 8,14%; ES log 30,38% \pm 17,8%) und 629 SAVR-Patienten (Alter: 72,25 Jahre \pm 8,1 Jahre; STS-Score 4,24% \pm 6,30%; ES log 8,92% \pm 11,9%). Die 30-Tage-Mortalität war bei TAVI deutlich höher (16,0% vs. 5,4%, $p < 0,001$). Nach dem Propensity-Score-Matching war die 30-Tage-Mortalität bei beiden Verfahren aber nicht mehr signifikant unterschiedlich (12,0% vs. 12,0%, $p = 1,00$). Bei TAVI bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen niedrigem präoperativen Hb und der 30-Tage-Mortalität ($p = 1,00$), bei SAVR war dieser Zusammenhang signifikant ($p = 0,038$). Postoperativ hatten TAVI-Patienten höhere Raten an akutem Nierenversagen (ANV) (9,1% vs. 4,5%) und Schlaganfall (2,2% vs. 1%).

Dafür wurden Patienten nach einer SAVR postoperativ länger beatmet (19,1% vs. 17,5%) und häufiger wegen operativer Komplikationen erneut operiert (11,9% vs. 6,9%). Insgesamt überschätzte der STS-Score die Morbidität nach SAVR und nach TAVI. Eine signifikante Diskriminierungsfähigkeit in der ROC-Analyse bestand für ANV, Reoperation und postoperativen Krankenhausaufenthalt bei beiden Behandlungsverfahren sowie bei SAVR für Beatmung zusätzlich, wobei die Diskriminierungsfähigkeit außer für Reoperation bei SAVR höher war im Vergleich zu TAVI.

Schlussfolgerung:

Weder der STS-Score noch der ES log eignen sich zur quantitativ exakten Vorhersage der Mortalität bei TAVI-Patienten. Dass diese zur Indikationsstellung bei TAVI-Patienten genutzt werden, erscheint von dem Hintergrund dieser Ergebnisse als problematisch. Es sollte speziell für TAVI ein neuer Risikoscore zur Einschätzung des von Operationsrisikos entwickelt oder die etablierten Risikoscores angepasst werden. Ein niedriger präoperativer Hämoglobin-Wert stellt nur für die SAVR nicht aber für die TAVI einen Prädiktor für Mortalität dar und eignet sich somit nicht zur Ergänzung der etablierten Scores. Für die Vorhersage der Morbidität eignet sich der STS zwar gut für die SAVR aber nur in einigen Subscores auch für die TAVI.

1. Einleitung

1.1 Einführung in die Thematik

Der demographische Wandel in Deutschland führt zu einer steigenden Lebenserwartung, die mit einer zunehmenden Prävalenz einer signifikanten Aortenklappenstenose einhergeht (Ferrari 2003). Die Aortenklappenstenose ist die häufigste Herzklappenerkrankung des älteren Menschen. Sie kann ohne Therapie zu einer begrenzten Lebenserwartung und einer verschlechterten Lebensqualität führen (Ben-Dor et al. 2010b). Therapiemittel der Wahl im Erwachsenenalter ist der konventionell-chirurgische Aortenklappenersatz (Gretten et al. 2010). Doch eine konventionelle Operation kommt bei einem Teil der älteren Menschen mit schweren Vorerkrankungen nicht in Frage (Makkar et al. 2014). Es war daher konsequent interventionelle Verfahren zu entwickeln. Der Transkatheter-Aortenklappenersatz (TAVI) bietet mittlerweile Hochrisikopatienten eine schonende Therapiealternative, die im Vergleich zur konservativen Therapie Vorteile bringt (Smith et al. 2011) und der konventionellen Operation für Hochrisikopatienten nicht unterlegen ist (Leon et al. 2010). Dieses neuartige Verfahren nimmt seit 10 Jahren an Bedeutung zu und wird ausgehend von Europa inzwischen weltweit durchgeführt (Binder und Webb 2012). Zur Einschätzung herzchirurgischer Operationsrisiken stehen die seit Jahren etablierten Risikoscores "The Society of Thoracic Surgeons-Score" und der "EuroSCORE" zur Verfügung (Arangalage et al. 2014). Doch ob die Risikoscores auch bei TAVI eine zuverlässige Einschätzungen treffen können ist noch unsicher (Rosenhek et al. 2012). Dies ist von besonderer Bedeutung, da die Entscheidung einen Hochrisikopatient einem der beiden Verfahren zuzuführen von der Risikoeinschätzung anhand der beiden Scores abhängt. Zunächst müssen die Scores in ihrer Vorhersagekraft an einem großen TAVI Kollektiv validiert werden. Darüber hinaus sollten zusätzlich noch andere Risikofaktoren, die in diesen Risikoscores nicht berücksichtigt sind, zum Erreichen einer besseren Prognose mit einbezogen werden.

1.2 Aortenklappenstenose

1.2.1 Historische Entwicklung der Aortenklappenstenose

Die Erstbeschreibung der Aortenklappenstenose (AS) erfolgte im Jahr 1842 durch Chevers N. (Cremer et al. 1972). „Ein Vitium kann eine mögliche Ursache für die chronisch konstriktive Perikarditis sein“, so Chevers Norman. Bis zur Entwicklung des operativen Aortenklappenersatzes, bedeutete die Diagnose AS für viele Patienten eine begrenzte Lebenserwartung auf wenige Jahre (Ferrari 2003, Ben-Dor et al. 2010b). Die erworbene AS ist heute in der westlichen Gesellschaft das häufigste Herzklappvitium (Kempfert et al. 2009) und die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung der Welt (Arastéh 2013). Die Einführung des operativen Aortenklappenersatzes hat den betroffenen Patienten eine Lebenszeitverlängerung (Ferrari 2003) und eine bessere Lebensqualität (Basalyk 2009) ermöglicht.

Die Geschichte operativer Eingriffe an der Aortenklappe begann 1952, mit der Implantation einer Kugelprothese ohne HLM durch Charles Hufnagel (Hufnagel und Harvey 1953). Gibbon hat mit der Einführung des kardiopulmonalen Bypasses im Jahr 1954 die Herzchirurgie entscheidend beeinflusst (Gibbon 1954, Chaikof 2007) und damit die Grundlage für größere Eingriffe am offenen Herzen geschaffen. Der erste erfolgreiche Aortenklappenersatz erfolgte 1960 (Chaikof 2007).

Die erste mechanische Herzklappe wurde von Hufnagel und dessen Kollegen im November 1952 bei einem Patienten mit Aorteninsuffizienz implantiert. Dabei setzte Hufnagel eine Kugelprothese in die Aorta descendens ein (Hufnagel und Harvey 1953). Dieser Eingriff führte zwar zu einer relativ geringen Verbesserungen in der kardialen Symptomatik, was eine Implantation bei 23 weiteren Patienten nach sich zog, jedoch beobachtete man Komplikationen wie Thrombosen, Aortennekrosen, falsche Aneurysmen der Aorta descendens und Infektionen (Butany et al. 2002). Im Jahr 1960 führte Edward Starr den ersten Mitralklappenersatz (Matthews 1998, Chaikof 2007, Hufnagel und Harvey 1953) und Harkan den ersten Aortenklappenersatz durch eine Kugelprothese (Chaikof 2007) durch. Ende der sechziger Jahre erfolgte die Einführung der Kippscheibenprothese und Doppelflügelklappen 1977, welche die Hämodynamik der Kunstklappen verbesserte (Chaikof 2007, Gott et al. 2003). Allerdings die Komplikationen der mechanischen Herzklappenprothesen wie die Thrombogenität und die Notwendigkeit einer Antikoagulation bestehen noch heute, daher wurden biologische Herzklappen entwickelt. Diese haben zwar geringere Thrombogenität, aber begrenzte Haltbarkeit bis zu 15 Jahren.

Die klappenerhaltende Kommissurotomie, eine operative Trennung der verschmolzenen Kommissuren unter Sicht (Henne-Bruns und Barth 2012), war das erste Behandlungsverfahren einer symptomatischen Aortenklappenstenose (Bailey et al. 1952). Heute wird die Kommissurotomie nur noch bei Kindern und Jugendlichen mit einer Aortenklappenstenose ohne Verkalkung durchgeführt (Herold 2010).

Die Ballonvalvuloplastie wurde das erste Mal von Cribier 1986 als interventionelle Maßnahme bei kalzifizierter Aortenklappenstenose durchgeführt (Cribier et al. 1986). Während die Kurzzeitergebnisse ermutigend waren, zeigten sich im Verlauf hochgradige Restenosierungen, die mit einer ungünstigen Prognose verbunden waren. Daher wird dieses Verfahren nur noch überbrückend eingesetzt (Ben-Dor et al. 2010a).

Der Ersatz der Aortenklappe durch eine vom Patienten eigene Ersatzklappe aus einer anderen Position (Autografts) erfolgte das erste Mal im Jahr 1962 durch Dr. Ross (Ross 1962). Diese Operation stellt ein Alternativverfahren dar und vor allem profitieren Kinder davon (Bohm et al. 2006).

1.2.2 Ursachen der Aortenklappenstenose

Die Ursachen der AS werden altersabhängig in vier Gruppen nach Campbell unterteilt (Campbell 1968). Die erste Gruppe schließt die angeborene AS ein, welche bis spätestens zur Mitte der vierten Lebensdekade symptomatisch und damit auffällig wird (Arastéh 2013). Im Alter vom 40 bis 50 Jahren kommt die erworbene AS im Rahmen des rheumatischen Fiebers, als Folge von Verklebung und Vernarbung (Czarny und Resar 2014) einer Endokarditis, am häufigsten vor. Die AS als Folge des rheumatischen Fiebers verliert allerdings in den Industrieländern im Vergleich zu den Entwicklungsländern zunehmend an Bedeutung (Arastéh 2013). Zwischen dem 50. und 55. Lebensjahr überwiegt die kongenitale bikuspidale AS, wobei sich die Erkrankung in diesem Lebensabschnitt durch eine Kalzifizierung der Aortenklappe manifestiert (Arastéh 2013). Im höheren Alter nimmt die Kalzifizierung auch der physiologisch trikuspid angelegten Aortenklappe stetig zu. Diese Form der AS wird degenerative AS bezeichnet und stellt die häufigste Form der AS des älteren Menschen dar (Arastéh 2013).

1.2.3 Pathophysiologie der Aortenklappenstenose

Die AS wird als Verengung im Klappenbereich (Klappenöffnungsfläche (KÖF) $<1,5 \text{ cm}^2$) definiert. Die normale Beweglichkeit der Klappe wird herabgesetzt und der vorwärts gerichtete Blutfluss behindert (Herold 2010). Durch die Stenose der Aortenklappe kommt es zu einem erhöhten Druck im linken Ventrikel und im Verlauf zu einer konzentrischen Hypertrophie des Myokards. Als Folge dieses Kompensationsmechanismus wird zunächst die systolische Funktion und damit das Herzminutenvolumen normal gehalten. Aber bei körperlicher Belastung kann der Patient mit einer AS das Herzminutenvolumen (HMV) irgendwann nicht mehr adäquat steigern (Arastéh 2013). Der myokardiale Sauerstoffbedarf nimmt zu und gleichzeitig nimmt die Sauerstoffversorgung durch die Verkürzung der Diastole ab (Arastéh 2013). Nach Erschöpfung der Kompensationsmechanismen kommt es bei den Patienten zunächst zu Symptomen, dann zu Ischämien gefolgt von Linksherzinsuffizienz und anschließend zu terminalem Linksherzversagen (Arastéh 2013).

1.2.4 Klinik und Prognose der Aortenklappenstenose

Asymptomatische Patienten mit nicht signifikanter Aortenklappenstenose haben insgesamt eine gute Prognose (Arastéh 2013, Erdmann 2011). Allerdings sind Patienten mit relevanter AS und fehlender Symptomatik durch plötzlichen Herztod und irreversible Myokardschädigungen gefährdet. Sobald Patienten mit einer AS Symptome zeigen, wird die Prognose ungünstig (Czarny und Resar 2014, Carabello und Paulus 2009) (siehe Abbildung 1). Zu langes Warten bis zum Einsetzen der Symptomatik bei asymptomatischen Patienten mit schwerer AS erhöht die Wahrscheinlichkeit an einem plötzlichen Herztod zu versterben. Dies ist bedingt durch die irreversiblen Veränderungen des Myokards, welches zu eingeschränkter Pumpfunktion führt und mit einer Steigerung der postoperativen Mortalität verbunden ist. Daher wird bei asymptomatischen Patienten zur rechtzeitigen Diagnose ein Belastungstest empfohlen (Rosenhek 2009). Laut den aktuellen Leitlinien Patienten ohne Symptomatik mit einer schweren AS und eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (Vahanian et al. 2012b) oder pathologischem Belastungstestprofilieren besonders von einem operativen Aortenklappenersatz (Rosenhek et al. 2010, Vahanian et al. 2012b), so dass hier bereits bei einer asymptomatischen Stenose die Indikation zur Operation besteht.

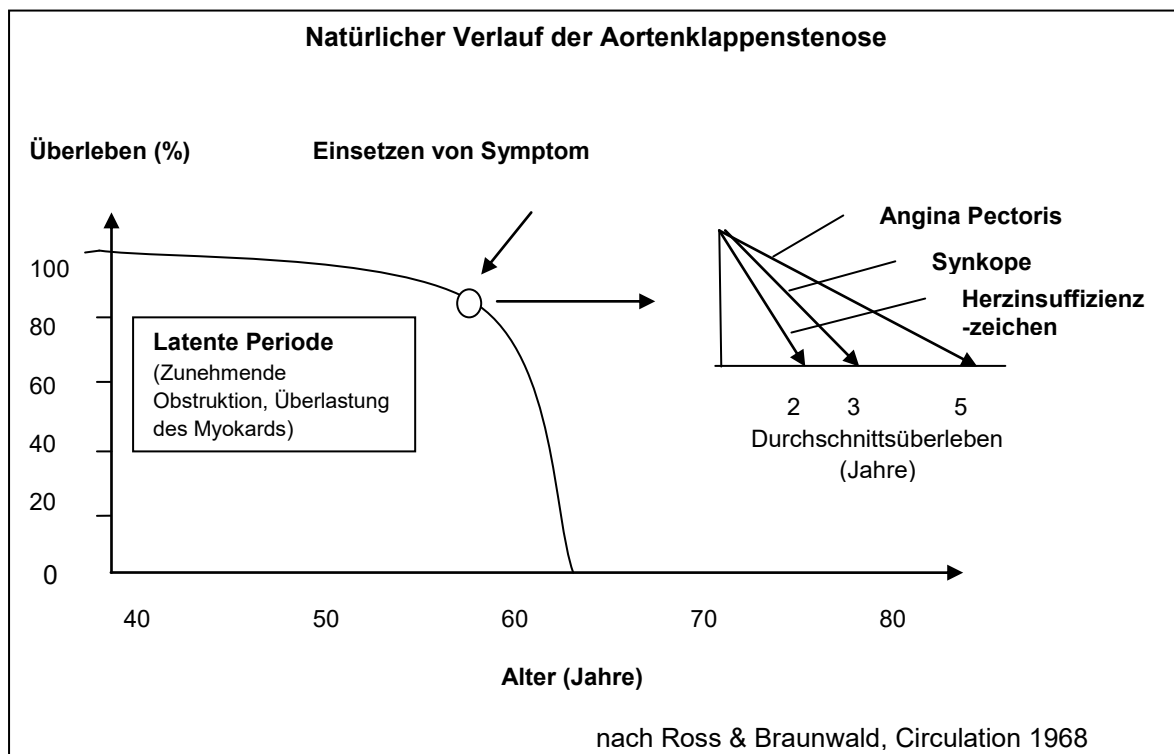


Abbildung 1: Überlebenskurve für Patienten mit Aortenklappenstenose nach Beginn der Symptome nach Ross & Braunwald 1968 (Ross und Braunwald 1968)

Das erste Symptom bei der AS ist die Dyspnoe, welcher im Rahmen einer Angina Pectoris auftritt. Die Angina Pectoris entsteht durch eine Ischämie infolge von Hypertrophie und diastolischen Muskelversagen (Julius et al. 1997). Ein weiteres Symptom der AS ist die Synkope. Die Entstehung der auftretenden Synkope ist multifaktoriell (Kempfert et al. 2009, Ferrari 2003). Zum einen kann die Synkope durch eine zerebrale Minderperfusion bei reflektorisch peripherer Vasodilatation und eingeschränktem Herzzeitvolumen entstehen. Dies entsteht aber gewöhnlich während oder direkt nach körperlicher Belastung. Zum anderen können supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmien die Hämodynamik verschlechtern und durch Hypotension zu Synkopen führen (Ferrari 2003). Dann wird die progrediente Linksherzinsuffizienz von der schweren AS manifest. Gründe dafür können Störungen der subendokardialen Durchblutung (Ferrari 2003), der Kalziumsensitivity (Ferrari 2003) und zytoskelettale Veränderungen sein (Ferrari 2003).

1.2.5 Diagnostik der Aortenklappenstenose

Bei der klinischen Untersuchung fällt ein Pulsus parvus et tardus und ein spindelförmiges Systolikum über dem zweiten Interkostalraum rechts parasternal auf, das in die Carotiden fortgeleitet wird. Das Elektrokardiogramm (EKG) kann einen positiven Sokolow-Lyon-Index und/oder T-Wellennegativierungen als Zeichen einer linksventrikulären Hypertrophie aufweisen (Erdmann 2011). Ein Belastungs-EKG ist besonders bei scheinbar asymptomatischen Patienten zur Aufdeckung belastungsabhängiger Symptome empfehlenswert (Rosenhek 2009, Rader et al. 2014), da diese die Prognose der Patienten verschlechtern würden.

Wichtigstes diagnostisches Mittel ist die Echokardiographie, die heute der Goldstandard in der Diagnostik der Aortenklappenstenose ist. Sie erlaubt eine Beurteilung der Morphologie, der ventrikulären Funktion sowie eine Evaluierung eventuell vorhandener und assoziierter Klappenvitien. Mit der transthorakalen oder transösophagealen Echokardiographie kann in den meisten Fällen sogar zwischen bi- und trikuspidaler Klappenanlage unterschieden werden. Die Dopplerechokardiographie erlaubt die Bestimmung des Druckgradienten und der Klappenöffnungsfläche (KÖF), nach denen die Schweregrade des Klappenvitiums bestimmt werden (Arastéh 2013). Die Berechnung der KÖF basiert auf der Gorlin-Formel (Lapp und Krakau 2014). Dabei wird der Klappenwiderstand (R) als einfacher Quotient aus dem Druckgradienten an der Klappe und dem Blutfluss durch die Aortenklappe nach folgender Formel berechnet (Erdmann 2011, Lapp und Krakau 2014):

$$R = \frac{\frac{\text{Herzfrequenz}}{\text{min}} * \text{mittlerer Druckgradient [mmHg]} * \text{Ejektionszeit [s]} * 1,33}{\text{Herzminutenvolumen } \left[\frac{1}{\text{min}}\right]}$$

Wobei ist die 1,33 der Umrechnungsfaktor nach Wood [$\text{dyn} * \text{s} * \text{cm}^{-5}$]. Ein Klappenwiderstand von größer als $250 \text{ dyn} * \text{s} * \text{cm}^{-5}$ spricht für eine höhergradige AS (Lapp und Krakau 2014).

Die invasive Herzkatheteruntersuchung wird bei Patienten mit signifikanter AS durchgeführt, bei denen ein operativer Aortenklappenersatz geplant ist. Dadurch kann eine begleitende KHK diagnostiziert oder ausgeschlossen werden. Sie dient aber auch der Bestimmung des transvalvulären Druckgradienten, der angiographischen Ejektionsfraktion, des Verkalkungsgrades, der Beurteilung begleitender Klappenvitien sowie der Ermittlung der KÖF (Erdmann 2011).

Zur Beurteilung der Hämodynamik über der Klappe, werden drei Parameter mit einbezogen: der Spitzengradient (maximal systolischer Druckgradient), der Peak-to-Peak-Gradient und der mittlere Druckgradient (Erdmann 2011).

Eine schwere AS besteht bei einem mittleren Druckgradienten von >50 mmHg. Zusätzlich wird die KÖF berechnet; hier geht man bei $< 1,0$ cm² von einer schweren Stenose aus (Erdmann 2011).

Die Beurteilung des Schweregrades der AS stellt eine essentielle und besondere Herausforderung für die optimale Behandlung dar. Eine Low Gradient Aortenklappenstenose mit niedriger Fluss (Low flow/ low Gradient) und mit erhaltener Ejektionsfraktion (EF), zählt zu den fortgeschrittenen Formen der AS (Herrmann et al. 2013). Hierbei kommt es durch myokardialer Remodeling zur Fibrosierung des Myokardes. Deswegen profitieren Patienten mit einer Low flow/Low Gradient und normalem EF von einer AKE. Daher sollen für eine adäquate Diagnose und optimale Therapie neben das klinische Erscheinungsbild und speziellen Komorbiditäten, die Beurteilung der Hämodynamik durch spezielle klinische Parameter (linksventrikuläre Ausflusstrakt (LVOT), planimetrische Bestimmung der Aortenklappenstenose, usw.) berücksichtigt werden (Herrmann et al. 2013).

1.3 Behandlung der Aortenklappenstenose

1.3.1 Konservative Behandlung

Bis jetzt gibt es keine effektive medikamentöse Therapie der Aortenklappenstenose. Studien zeigen, dass ACE-Hemmer die Atemnot bei schwerer Aortenstenose reduzieren, aber bei Linksherzinsuffizienz Hypotonie verursachen können (Chockalingam et al. 2004). Statine können das Fortschreiten einer kalzifizierte Aortenklappenstenose nicht stoppen (Cowell et al. 2005).

Die Kommissurotomie wird nur noch bei Kindern und Jugendlichen mit einer AS ohne Verkalkung durchgeführt. Restenosen und postoperative Aortenklappeninsuffizienzen sind keine seltene Komplikation der operativen Kommissurotomie und machen meist einen endgültigen prothetischen Klappenersatz vor allem bei Kindern im Verlauf erforderlich.

Die Ballonvalvuloplastie hat aufgrund von hochgradigen Restenosierungen eine ungünstige Prognose. Daher wird dieses Verfahren heute nur noch zur Überbrückung bis zum

endgültigen Aortenklappenersatz (Ben-Dor et al. 2010a, Nwaejike et al. 2015) oder bei hämodynamisch instabilen Patienten mit hohem Operationsrisiko (Erdmann 2011, Vahanian et al. 2012b, Nwaejike et al. 2015) eingesetzt. Weiterhin kommt es bei Patienten mit einer symptomatischen schweren AS, die sich dringend einer nichtkardialen Operation unterziehen müssen zum Einsatz (Vahanian et al. 2012b). Allerdings spielt die Durchführung einer Valvuloplastie im Rahmen eines transvaskulären Klappenersatz eine wesentliche Rolle (Ferrari 2003).

1.3.2 Operativer Aortenklappenersatz

Der operative Aortenklappenersatz (SAVR) ist heute das Mittel der Wahl bei Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose (Rosenhek 2009). Gemäß den ESC-Leitlinien wird der SAVR bei Patienten mit hochgradiger AS empfohlen, die für eine Operation geeignet sind (Vahanian et al. 2012b). Der mittlere Klappengradient soll über 40 mmHg betragen (Vahanian et al. 2012b). Neben Symptomatik und Ausmaß der Erkrankung sollen der klinische Zustand sowie die Begleiterkrankungen der Patienten beachtet werden (Piazza et al. 2012, Arastéh 2013, Vahanian et al. 2012b). Es sollen Nutzen und Risiko für die Patienten individuell abgewogen werden. Denn innerhalb der Wartezeit für einen SAVR ist die Mortalität höher als perioperativ (Malaisrie et al. 2014). Für ausgewählte Patienten, z.B. asymptomatische Patienten mit schwere AS und niedrigem Operationsrisiko, kann eine frühzeitige Operation von Vorteil sein (Vahanian et al. 2012b). Für diese Patienten besteht laut Leitlinien eine Indikation für eine SAVR (Vahanian et al. 2012b).

Der SAVR wird in der Regel unter Vollnarkose und der Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine (HLM) durchgeführt, die vorübergehend den Kreislauf und den Gasaustausch aufrecht erhält (Siewert et al. 2006). Dabei werden die Aorta ascendens, der rechte Vorhof und die untere Hohlvene kanüliert (Ullrich 2010). Danach wird die Aorta abgeklemmt und das Herz durch Verabreichung einer kardioplegischen Lösung stillgelegt. Die Aorta ascendens wird quer eröffnet und die degenerativ veränderte Aortenklappe herausgeschnitten. Der Klappenring wird von vorhandenen Verkalkungen befreit (Ullrich 2010). Nach vollständigem Debridement kann die Klappenprothese mit filzverstärkten Einzelknopfnähten am Klappenring fixiert (Siewert et al. 2006) und die Aorta durch eine fortlaufende Naht wieder verschlossen werden (Ullrich 2010).

1.3.2.1 Herzklappenprothesen

Der prothetische Ersatz der Aortenklappe ist bei schwerer Aortenklappenstenose Mittel der Wahl (Rosenhek 2009). Unter den künstlichen Klappen wird zwischen mechanischen und biologischen unterschieden (Hirner et al. 2008).

1.3.2.1.1 Mechanische Herzklappenprothesen

Die mechanische Herzklappenprothesen sind überwiegend aus pyrolytischem Kohlenstoff hergestellt und gelten bis heute als Goldstandard unter den mechanischen Herzklappen (Gott et al. 2003). Die Herzklappenprothese St. Jude wird seit 1977 weltweit eingesetzt (Gott et al. 2003). Kugel- oder Kippscheibenprothesen werden aufgrund des erhöhten Risikos für Thromboembolien und Blutungen trotz dauerhafter Antikoagulationstherapie heute kaum noch eingesetzt (Hirner et al. 2008). Die Notwendigkeit zur lebenslangen Antikoagulation zur Vermeidung thromboembolischer Komplikationen (Hirner et al. 2008) und damit verbundene häufigere Komplikationen wie eine erhöhte Blutungsneigung (Hirner et al. 2008), sind die Nachteile der mechanischen Prothesen allgemein (Hirner et al. 2008). Daher ist der Einsatz dieser Prothesen bei Sturzneigung, Risikosportarten sowie bei einer geplanten Schwangerschaft wegen der teratogenen Eigenschaften der Antikoagulantien kontraindiziert (Henne-Bruns und Barth 2012). Aber der große Vorteil der mechanischen Klappe liegt an der langen Haltbarkeit, weshalb sie meistens bei jüngeren Patienten implantiert werden (Henne-Bruns und Barth 2012). Sie werden aber auch bei Patienten bis 65-70 Jahre verwendet (Frömke 2003).

1.3.2.1.2 Biologische Herzklappenprothesen

Die Verwendung von Bioklappenprothesen besonders in der Aortenposition ist in den letzten Jahren rasant gestiegen (Cremer et al. 2012). Bei den Bioprothesen werden verschiedene Prothesenarten unterschieden. Xenogene Prothesen werden vor allem industriell aus biologischen Materialien wie denaturierten Schweineaortenklappen oder Rinder- oder Pferdeperikard hergestellt (Henne-Bruns und Barth 2012). Im Vergleich zu mechanischen Prothesen haben diese Prothesen eine niedrigere Thrombogenität, so dass eine Antikoagulation in der Regel nur für drei Monate postoperativ nötig ist. Der Nachteil liegt aber, aufgrund der Degeneration und Verkalkung, bei der begrenzten Haltbarkeit von 10-15 Jahren. Daher sind xenogene Prothesen bei älteren Patienten > 65 Jahren, Patienten mit einer Kontraindikation zur dauerhaften Antikoagulation, geplanter Schwangerschaft, beruflicher Verletzungsgefahr, rezidivierenden gastroenteralen Geschwüren und mangelnder Compliance indiziert (Henne-Bruns und Barth 2012, Hirner et al. 2008).

Eine Alternative der biologischen Herzklappen bilden menschliche Herzklappen von Verstorbenen (Homograft/Allograft), die entweder frisch oder kryokonserviert in Aortenposition implantiert werden können (Nagele et al. 2000). Im Vergleich zu xenogenen Bioprothesen haben diese Herzklappen eine bessere Hämodynamik (Gulbins et al. 2003). Allerdings sind Homografts nur begrenzt verfügbar und auch aufgrund eingeschränkter Haltbarkeit nur bei speziellen Indikationen (Endokarditis, Kontraindikation zur Antikoagulation, jugendliche Patienten) eingesetzt (Nagele et al. 2000).

Bei einer „Ross-Aortenklappenimplantation“ wird die Aortenklappe durch die Pulmonalklappe des Patienten (autologe Klappe) und die fehlende Pulmonalklappe durch einen Homograft (Allograft) ersetzt (Bohm et al. 2006).

Das europäische "Ross-Register" schließt mittlerweile 1854 Patienten ein, die in dem Zeitraum von 1988 bis 2012 in 11 Zentren einer Rossoperation unterzogen wurden. Insgesamt weisen diese Patienten eine gute physiologische Hämodynamik (Bohm et al. 2006). Die "Ross-Operation" wird bevorzugt bei Kindern mit angeborenen Aortenvitien durchgeführt (Morita et al. 2000), da die Degeneration eines Autografts bei Kindern langsamer voran schreitet als bei aortalen Homografts und im Vergleich zu älteren Patienten (Gulbins et al. 2003).

Im Vergleich zu Kindern mit nicht "Ross-Operationen" haben Kinder mit einer "Ross-Operation" (n=79) eine geringere Frühmortalität (0% vs. 4%), geringere Inzidenz von Komplikationen und späten Aortenklappenstenosen (0% vs. 53%) (Brown et al. 2013). Aber auch bei Patienten unter 65 Jahre mit Aortenklappenstenosen ohne wesentliche Begleiterkrankungen liefert die Ross-Operation zu 99% eine Überlebenszeit von 15 Jahren und eine nur drei prozentige Reoperationswahrscheinlichkeit (Skillington et al. 2013).

Auch ein isolierter Ersatz der Pulmonalklappe wird schon seit Jahrzehnten bei Kindern und Jugendlichen mit angeborenen Herzfehlern (Fallot-Tetralogie, Pulmonalstenose oder Pulmonalatresie) durchgeführt. Transplantierte Homografts und Xenografts bei Kindern degenerieren oder verkalken und machen Reoperationen notwendig (Cebotari et al. 2011, Neumann et al. 2014). Diese Nachteile können mit den dezellularisierten Pulmonalhomografts (DPH) aufgehoben werden. Denn die DPH haben Potential zum Mitwachsen (Cebotari et al. 2011, Dohmen und Konertz 2009) und sind nicht anfällig für Verkalkung und Degeneration (Cebotari et al. 2010). Außerdem bleibt die immunologische Abwehrreaktion aus, da die Spenderzellen an der Klappe bei der Herstellung zu 99% der menschliche Spenderklappe dezellularisiert werden (Neumann et al. 2014). Dafür können sich Zellen des Empfängers ansiedeln (Cebotari et al. 2010). Dieses Verfahren wird als „Tissue Engineering“ bezeichnet. Auch dezellularisierte Aortenklappen-Allografts (DAVA) könnten bei ausgewählten Patienten vielversprechend sein. Doch bis jetzt liegen nur mittelfristige Ergebnisse vor, die für eine stabile Hämodynamik, niedrige Verkalkungsraten und eine stabile strukturelle Integrität sprechen (da Costa et al. 2010).

1.3.3 Transkatheter-Aortenklappenimplantation

1.3.3.1 Historische Entwicklung

Alain Cribier, ein Professor aus Rouen in Frankreich hat sich schon in den 90er Jahre mit der Behandlung der Aortenklappenstenose beschäftigt. Er hat die Valvuloplastie eingeführt, welche zwar zu kurzzeitige Verbesserung der Beschwerden von den Patienten geführt hat, jedoch wegen frühzeitiger Restenosierung kein gutes Langzeitergebnis erzielen konnte. Inspiriert durch diese Ergebnisse haben Anderson und seine Mitarbeiter ein neues Therapiekonzept, das erste Transkatheter-Aortenstent-Ventil (Ballonexpandierbarer Stent) mit einer daran gebrachten Aortenklappe entwickelt, welche zunächst in einem Tierexperiment in die Aorta ascendens eingesetzt wurde (Andersen et al. 1992, Knudsen et al. 1993). Pavcnik und seine Mitarbeiter konstruierten einen selbstexpandierenden Stent mit einer Ventilkugel in einem Kugelkäfig (Pavcnik et al. 1992) und Sochman hat dieses System durch eine faltbare Kippscheibenprothese verbessert (Sochman et al. 2000). Cribier testete daraufhin einen ballonexpandierten Stent mit vormontierter Bioklappe aus Perikard. Diese auf dem Stent tragende Bioklappe soll nach Verdrängung der verkalkten Aortenklappe deren physiologische Funktion übernehmen und damit eine Behandlungsmethode für Aortenklappenerkrankungen darstellen (Ferrari 2003). Im Jahr 2002 wurde zum ersten Mal das Behandlungsverfahren beim Menschen eingesetzt. Ein 57 jähriger multimorbider Patient mit schwer kalzifizierter Aortenstenose und vorherige Aortenvalvuloplastie wurde mit dem von Cribier stammenden Transkatheter-Aortenklappenersatz (TAVI) erfolgreich behandelt (Cribier et al. 2002). Mit Entwicklung einer TAVI war die Grundlage einer neuen Behandlungsmethode der schweren AS gelegt. Diese wurde dann bis heute bei Hochrisikopatienten und Patienten mit inoperablen Eigenschaften für eine SAVR etabliert (Cribier et al. 2006).

1.3.3.2 Indikationsstellung

TAVI ist inzwischen ein etabliertes Verfahren, dem die neue Leitlinie einen festen Platz in der Behandlung von Patienten mit AS zuweist. Gemäß den bestehenden ESC-Leitlinien sollten TAVIs aber nur in Herzkliniken mit einem herzchirurgischen Zentrum mit interdisziplinären Teams, bestehend aus Fachärzten für Kardiologie und Herzchirurgie, durchgeführt werden. Nur in Kooperation kann für eine sichere Operation gewährleistet werden (Vahanian et al. 2012b, Doeblner et al. 2012).

Die PARTNER-Trial-Studie (Placement of Aortic Transcatheter Valves-Studie) ist die erste randomisierte Studie, welche die Effektivität der TAVI untersucht hat. Die PARTNER A-Studie (n=699) zeigt eine Nichtunterlegenheit der TAVI mit einer ballonexpandierbaren Edwards-SAPIEN-Klappenprothese (n=348) gegenüber dem SAVR (n=351) bezüglich der Ein-Jahres-Mortalität (24,2% vs. 26,8%, p=0,001) (Smith et al. 2011). Die PARTNER B-Studie (n=358) hat die signifikante Überlegenheit der TAVI mit einer ballonexpandierenden Edwards-SAPIEN-Klappenprothese (n=179) gegenüber der medikamentösen Therapie (n=179) bei inoperablen Patienten mit einer hochgradigen AS gezeigt, wobei die Ein-Jahres-Mortalität (30,7% vs. 50,7%) bei TAVI um 20% niedriger war (Leon et al. 2010).

Die U.S. CoreValve High Risk-Studie (n=795) untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit der selbstexpandierenden TAVI (n=390) bei Hochrisikopatienten mit schwerer AS im Vergleich zum SAVR (n=357). Dabei wurde eine signifikant niedrigere Ein-Jahres-Mortalität (14,2% vs. 19,1%) für TAVI gegenüber SAVR deutlich (Adams et al. 2014). Zusätzlich zeigte die Studie keine Unterlegenheit der selbstexpandierenden TAVI bezüglich der Lebensqualität und echokardiographischen Ergebnisse gegenüber SAVR sowie eine Senkung von kardiovaskulären und zerebrovaskulären Ereignissen (Adams et al. 2014).

Die Ein-Jahres-Ergebnisse des größten Aortenklappenregisters der Welt, dem German Aortic Valve Registry (GARY), zeigen bei Hochrisikopatienten nach TAVI und SAVR vergleichbare Ergebnisse. Die Grundlagen dieser Ergebnisse bilden die Daten von 13.680 Patienten aus 88 aktiven Zentren. GARY beinhaltet prospektive Daten von Patienten mit schwerer AS, die seit 2010 offen-chirurgisch operiert oder kathetergestützt versorgt wurden (Mohr et al. 2014). Unabhängig von dem Verfahren führt ein Aortenklappenersatz bei mehr als 60% der Patienten zu einem verbesserten Gesundheitszustand (Mohr et al. 2014).

Gemäß den aktuellen ESC-Leitlinien wird TAVI nur bei inoperablen Patienten mit schwerer symptomatischer AS empfohlen, die entweder für den konventionellen Aortenklappenersatz nicht geeignet sind oder ein zu hohes perioperative Risiken aufweisen (Doebler et al. 2012, Vahanian et al. 2012b). Für die Inoperabilität dieser Patienten werden in der Literatur Multimorbidität und technische Inoperabilität (z.B. wegen Porzellanaorta oder Malformationen des Thorax) als Ursache beschrieben (Makkar et al. 2014).

Die für TAVI ausgewählten Hochrisikopatienten sollten über 75 Jahre sein, eine Lebenserwartung von mehr als einem Jahr aufweisen (Vahanian et al. 2012b) sowie einen ES log von $>20\%$ und einen STS-Score $>10\%$ haben (Leon und Nikolsky 2010).

Die CHOICE-Studie (Comparison of Transcatheter Heart Valves in High Risk Patients With Severe Aortic Stenosis: Medtronic CoreValve vs. Edwards SAPIEN X) hat einen Vergleich zwischen TAVI mit selbstexpandierbaren Medtronic CoreValve ($n=120$) und TAVI mit ballonexpandierenden Edwards-SAPIEN XT ($n=120$) bei Hochrisikopatienten durchgeführt (Abdel-Wahab et al. 2014). Während die 30-Tage-Mortalität und vaskuläre Komplikationen vergleichbar waren, wurde eine signifikant höhere Rate an Schrittmacher-Implantation sowie postoperative Aortenklappeninsuffizienz bei CoreValve gegenüber den Edwards- SAPIEN XT beobachtet (Abdel-Wahab et al. 2014).

1.3.3.3 Prognose

Da TAVI ein neues Verfahren ist, gibt es dazu im Vergleich zu SAVR nur wenigen Studien über die langfristigen Ergebnisse der TAVI. Eine Studie zeigt TAVI im Hinblick auf die frühe und mittelfristige Ergebnisse als ein effektives Behandlungsverfahren (D'Onofrio et al. 2013). Die 2- und 3-Jahres-Überlebensrate betrugen $76,1\% \pm 1,9\%$ und $67,6\% \pm 3,2\%$ für Patienten nach einer TA-TAVI ($n=774$) (D'Onofrio et al. 2013). Eine weitere Studie zeigt eine 6-Jahres-Überlebensrate von $31\% \pm 5\%$ von TAVI-Patienten ($n=123$) (Bouleti et al. 2015). Die Überlebenden dieser Studie zeigten guten funktionellen Ergebnissen nach NYHA-Klasse und gute Lebensqualität (Bouleti et al. 2015). Größere Studien sind notwendig, um die Prognose der TAVI besser beurteilen zu können.

1.3.3.4 Die Durchführung

In der Regel erfolgt die Operation am schlagenden Herzen und ohne Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine in einem Hybridkatheterlabor, welcher die Behandlungsmöglichkeit im Falle einer Komplikation mit erforderlichen herzchirurgischen Operation bietet (Hein et al. 2013). Bei TAVI ist die biologische Ersatzklappe auf einem Stent (selbst- oder ballonexpandierend) aufgebracht und wird mithilfe eines Katheters implantiert (Henne-Bruns und Barth 2012, Grube et al. 2005). Der Zugang kann vaskulär über die Leistenarterie (transfemorale) und durch eine Mini-Thorakotomie über die Herzspitze (transapikal) erfolgen (Walther et al. 2012a). Inzwischen wurden aber auch weitere Zugänge wie transaxillär, subclavial oder transaortal eingeführt (Amrane et al. 2014), die in speziellen Konstellationen Verwendung haben (Schmid 2014). So kann eine transsubclaväre (Muensterer et al. 2013) und transaxilläre TAVI bei ausgewählten Patienten mit Kontraindikationen für eine transfemorale (TF) TAVI durchgeführt werden (Cioni et al. 2011).

Der transaortale Zugang stellt eine Alternative zum transapikalen (TA) Zugang bei entsprechender Kontraindikation für ebenfalls einen transfemorale Zugang dar (Amrane et al. 2014). Allerdings liegen nur kurz- und mittelfristige Ergebnisse bei geringen Patientenzahlen vor. Um die Alternativzugänge routinemäßig einzuführen, sind größere Studien nötig.

Bei nicht verkalkten Beckengefäßen wird die transfemorale TAVI favorisiert in Allgemeinanästhesie durchgeführt oder bei Erfahrung überwiegend in Lokalanästhesie (Vavuranakis et al. 2010, Lapp und Krakau 2014). Der Zugangsweg wird rechts oder links zur Punktion der Leistenarterie (Arteria femoralis communis) gewählt. Nach der Punktion wird ein Nahtverschluss-System zum postoperativen Verschluss vorgelegt. Die Femoralarterie der Gegenseite wird zur Einführung eines Pigtail-Katheters für Aortografie punktiert (Lapp und Krakau 2014). Über die V. jugulares oder auch V. femorales wird ein temporärer Schrittmacher zur schnellen ventrikulären Stimulation (Rapid Pacing), welche während des Klappenersatz in den rechten Ventrikel eingesetzt wird, eingebracht. Nach retrograder Passage der Aortenklappe durch einen Draht, wird der Stent mit der vormontierten Ersatzklappe in das Kathetersystem unter Röntgensicht mit vorheriger Kontrastmittelverabreichung, zur Klappenebene vorgeschoben (Grube et al. 2005). Unter Rapid Pacing wird eine Ballonvalvuloplastie als Vorbereitung für den Klappenersatz durchgeführt (Lapp und Krakau 2014).

Bei wenig Kalk oder günstiger Anatomie wird die TAVI in manchen Fällen auch ohne Valvuloplastie direkt implantiert werden (Conradi et al. 2015). Dies macht eine Kontrastmittelverabreichung weniger notwendig (Conradi et al. 2015). Danach wird das eingebrachte Kathetersystem entfernt und das in der Arterie vorgelegte Verschluss-System durch Knoten verschlossen (Lapp und Krakau 2014).

Bei für transfemorale TAVI ungeeigneten Gefäßstatus, z.B. bei Atherosklerose oder peripheren arteriellen Verschluss-Krankheiten, wird der transapikale Zugang gewählt. Dabei wird unter Vollnarkose anterolateral links durch eine Mini-Thorakotomie die Herzspitze dargestellt und ein temporärer Herzschrittmacher auf das Epikard aufgenäht (Walther et al. 2013, Schmid 2014). Nach Heparin-gabe wird das Perikard eröffnet und zwei filzgestützte Tabaksbeutelnähte oberhalb der Herzspitze gelegt (Walther et al. 2013). Der linke Ventrikel wird punktiert und die Aortenklappe anterograd mit einem weichen Draht überwunden (Walther et al. 2013, Treede et al. 2012b). Dieser Draht wird über den Pigtail-Katheter gegen einen steifen Draht ausgetauscht (Treede et al. 2012b), der dann als Führungsschiene fungiert. Unter Rapid Pacing wird auch hier zunächst durch Ballonvalvuloplastie die alte Klappe in der Aortenwand gesprengt (Walther et al. 2013). Anschließend wird die auf einen Stent aufgebrachte biologische Klappenprothese in die Klappenebene vorgebracht (Schmid 2014, Walther et al. 2013) und ggf. in einem zweiten Rapid Pacing bei selbstexpandierenden Klappen wie z.B. JenaValve in der richtigen Position freigesetzt. Zum Schluss, nach Entfernung der Schleuse, werden die vorgelegten kreisförmigen Nähte zugezogen und der Zugang schichtweise verschlossen (Treede et al. 2012b). Die neu eingesetzte Klappe übernimmt sofort die Funktion der alten Klappe (Ferrari 2003).

1.3.3.5 Transkatheter-Herzklappenprothesen

Bei dem kathetergestützten Aortenklappenersatz werden zurzeit biologische Herzklappen verwendet. Das sind vor allem die industriell hergestellten xenologe Prothesen aus Schweineaortenklappen oder Rinder- oder Pferdeperikard (Henne-Bruns und Barth 2012). Die bei TAVI am häufigsten implantierten Bioprothesen sind Edwards Sapien und Corevalve (Leon und Nikolsky 2010), die relativ hohe Erfolgsraten liefern (Eltchaninoff et al. 2011). Um mögliche Komplikationen (paravalvuläres Leck (PVL), postoperative Aorteninsuffizienz) der vorhandenen Prothesen der ersten Generation zu reduzieren und eine Repositionierung zu ermöglichen (Sinning et al. 2012a), werden weitere Transkatheter-Herzklappenprothesen, der zweite Generation entwickelt (Neragi-Miandoab et al. 2013).

Seit 2007 produziert die Firma Edwards Lifesciences Transkatheter-Herzklappen, die sogenannten Edwards SAPIEN Prothesen, die 2008 die CE-Zulassung für TA-TAVI bekommen haben (Walther et al. 2012b). Diese sind ballonexpandierend und bestehen aus einem Edelstahlrahmengerüst mit einem Ventil aus Rinderperikard. Eine Edwards SAPIEN Prothese war zunächst in den Durchmessern von 23 mm und 26 mm für eine Aortenklappe mit der Ringgröße von 18-22 mm und 21-25 mm verfügbar (Walther et al. 2013). Zurzeit kann Implantation transfemorale, mit einer Einführungshülse von 14 French (F) oder tranapikal, mit einer Einführungshülse von 18-21 F erfolgen (Walther et al. 2013). Die Edwards SAPIEN wurde zur Edwards-SAPIENXT weiterentwickelt und im Jahr 2010 die CE-Zulassung verlieht bekommen (Walther et al. 2012b). Diese neue Herzklappe ist mit einer Kobalt-Chrom-Legierung versehen, welcher für hohe Widerstandsfähigkeit und radiale Stärke für optimale Zirkularität sorgt (Walther et al. 2013). Zusätzlich bietet diese Herzklappenprothese eine erweiterte Größe von 29 mm für einen Aortenannulus von 24-27 mm (Walther et al. 2013). Darüberhinaus hat die Edwards-SAPIEN XT niedrigere vaskuläre Komplikationen gegenüber dem Edwards-SAPIEN (Mussardo et al. 2011, Walther et al. 2012b). Abbildung 2 zeigt eine Edwards-SAPIEN XT mit dem ballonexpandierenden Kathetersystem.

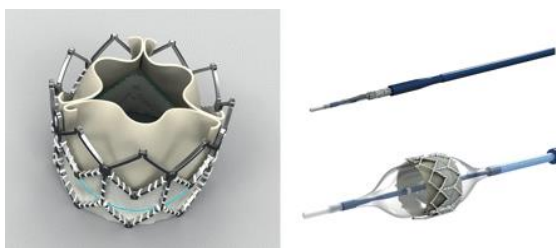


Abbildung 2: Edwards-SAPIEN XT mit dem Transapikal-Kathetersystem (Walther et al. 2012b)

Eine andere Herzklappe ist die CoreValve Medtronic, die seit 2007 in mehr als 60 Ländern implantiert wird (Bruschi et al. 2013b). Die CoreValve hat als erste Transkatheter-Herzklappe die CE-Zulassung für TF-TAVI bekommen (Bruschi et al. 2013a). Sie besteht aus einem Nickel-Titanrahmengerüst, welcher kalt rasch verformbar ist und einer Klappe aus Schweineperikard (Delgado et al. 2012). Beim Einsetzen wird die Hülle (18 French) zurückgezogen und die Klappe im Anulus der Aortenklappe aufgespannt (Grube et al. 2005). Das selbstexpandierte Kathetersystem erfordert keine „Rapid pacing“. Die CoreValve ist in den Größen 26 mm, 29 mm und seit 20011 auch in 31 mm für die Ringmasse 20-23 mm, 23-27 mm und 31 mm der Aortenklappe verfügbar (Bruschi et al. 2013a). Die transfemorale sowie transaxilläre Implantation der CoreValve liefert bei Hochrisikopatienten akzeptable Ergebnisse (Bruschi et al. 2013b). In der US-Pivotal Studie ist die signifikant geringere Ein-Jahres-Mortalität (14,2%) gegenüber SAVR (19,1%) aufgezeigt (Adams et al. 2014). Allerdings bei diese Herzklappe ist eine Nachdilatation aufgrund mittelschwere bis schwerer PVL häufiger notwendig als bei der Edwards-SAPIEN Herzklappe (Tarsia et al. 2014).

Die erste Herzklappe der nächsten Generation ist die selbstexpandierbare CoreValve Evolut, die wegen ihres dünnen Kathetersystem mit 14 French besonders ist. Sie wird dem Durchmesser von 23 mm bei den Anulusdurchmesser 18 bis 20 mm eingesetzt (Sinning et al. 2012b). Im Jahr 2013 wurde die Medtronic Engager zur transapikalen TAVI eingeführt, die aus Rinderperikard entwickelt und auf einem selbstexpandierbaren Stent aufgenäht ist (Sundermann et al. 2014). Der Stent besitzt zwei Lenker, die die korrekte Positionierung der Bioprothese vereinfachen (Sundermann et al. 2014). Abbildung 3 stellt die CoreValve Medtronic und die Engager Medtronic.

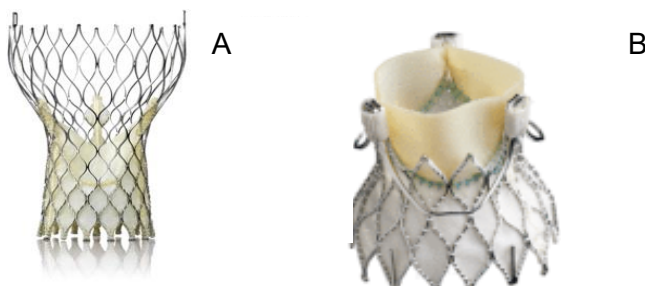


Abbildung3: A) CoreValve Medtronic (Reardon et al. 2014), B) Engager Medtronic (Sinning et al. 2012a)

JenaValve ist die erste in Deutschland entwickelte Klappenprothese und gehört zur zweiten Generation. Sie ist die einzige Transkatheter-Klappenprothese, die für die Implantation bei Aortenstenose seit 2011 (Treede et al. 2012a). Sie basiert im Gegensatz zu den anderen Perikardklappen (Corevalve und Edwards) auf einer porcinen Klappe, die auf einem selbstexpandierenden Nitinol-Stent aufgebracht ist (Treede et al. 2012b). Der Stent hat drei Fühler, über die die Prothese auch in den Aortenklappenanfang implantiert werden kann (Treede et al. 2012a). Dabei kann die Herzklappenprothese an die Segel der verkalkten Aortenklappe „geclippt“ werden und damit die paravalvulären Insuffizienz reduzieren (Treede et al. 2012b), allerdings gibt es dazu noch keine klinische Studien. Die Klappe kann außerdem repositioniert oder sogar komplett zurückgezogen werden (Treede et al. 2012b). Die JenaValve ist in den Durchmessergrößen 23 mm, 25 mm und 27 mm für die Anulusgrößen 21 mm bis 27 mm verfügbar (Treede et al. 2012b). Auch für die JenaValve ist eine Ballonvalvuloplastie und eine Rapid pacing erforderlich (Treede et al. 2012b, Schlingloff et al. 2014). Allerdings die Freisetzung der Herzklappe erfolgt ohne „Rapid pacing“ (Treede et al. 2012b). Dies ist ein Vorteil der JenaValve gegenüber dem Edwards-SAPIEN Herzklappe, bei dem insgesamt zwei Mal eine „Rapid pacing“ ausgelöst wird. Abbildung 4 zeigt eine JenaValve Herzklappe.



Abbildung 4: JenaValve (Sinning et al. 2012a)

Im Laufe der Jahre sind weitere Transkatheter-Bioprothesen der zweiten Generation entwickelt worden. Dazu gehört die selbstexpandierbare St. Jude Medical Prothese von Portico, die aus bovinem Perikard hergestellt wird. Sie kann in den Katheter zurückgezogen werden und wird neu platziert (Willson et al. 2012).

Repositionierbar ist auch die Acurate TA von Symetis, die speziell für transapikale TAVI konzipiert wurde und der zweiten Generation angehört. Die Prothese besteht aus einer porcinen Klappe und ist auf einen selbstexpandierenden Nitinol-Stent aufgebaut. Sie ist in den Ringmasse 21-27 mm verfügbar und liefert gute 6-Monate-Überlebensraten (82,5%) und eine geringe Rate an PVL (3,3%) (Kempfert et al. 2013).

Die für transfemorale TAVI entwickelte Sadra Medical Lotus besteht aus drei bovine Klappensegeln, befestigt auf einem geflochtenen Nitinol-Stent, der nach dem sogenannten „Chinesische Fingerfall“ radiale Festigkeit und Neupositionierung ermöglicht (Sinning et al. 2012a).

Eine ungewöhnliche Bioprothese stellt die Direct Flow medical[®] dar. Sie ist eine aus bovinem Perikard bestehende Herzklappe zur transfemoralen Implantation. Diese Herzklappenprothese ist zwischen zwei aufblasbaren Ringen aus Polyester montiert, die zuerst für eine gute Visualisierung und optimale Positionierung (Latib et al. 2014) mit Kochsalzlösung und Kontrastmittel gefüllt werden. Diese Ring werden später gegen ein Härtemedium ausgetauscht oder bei Undichtigkeit komplett entleert (Sinning et al. 2012a). Abbildung 5 zeigt Bilder von den oben genannten Prothesen.

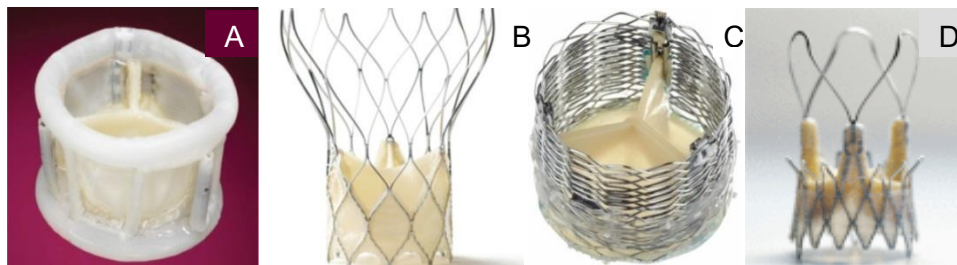


Abbildung 5: A) Direct Flow medical[®], B) St. Jude, C) Sarda Medical Lotus, D) Symetis Acurate TA (Sinning et al. 2012a)

1.4 Etablierte herzchirurgische Risikoscores

Erfolg eines Eingriffs ist zu einem die geringe Mortalität und zum anderen die geringe Morbidität bzw. die gute Lebensqualität nach dem Eingriff (Speir et al. 2013). Risikoscores sagen perioperativ die Mortalität und ggf. Morbidität voraus (Sudkamp et al. 2000). Bei einem Score werden Patienten anhand bestimmter Symptome, Diagnosen und Operationen klassifiziert und zum Teil Gruppen mit vergleichbarem Risiko für ein Endereignis (z.B. Mortalität oder Morbidität) zusammenfasst. Die etablierten Risikoscores „EuroSCORE“ und der „The Society Thoracic of Surgery-Score“ werden seit Jahren bei TAVI als Teil der Leitlinien routinemäßig für Risikovorhersagen für herzchirurgische Eingriffe angewendet (Arangalage et al. 2014).

Während für Patienten die gesundheitsbezogene Lebensqualität als Erfolg eines Eingriffes betrachtet wird, führen weiterhin viele Risikofaktoren zur Mortalität in der Herzchirurgie (Roques et al. 1999), obwohl durch Fortschritt in der Operationstechnik und Intensivmedizin sich die Überlebenschancen erhöht haben (Ivanov et al. 1998). Mittels Risikoscores können präoperative Risiken für Patientenpopulationen stratifiziert werden und damit bessere Vorhersagen zur Lebenserwartung ermöglichen.

1.4.1 EuroSCORE

Der additive EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) wurde das erste Mal 1999 publiziert (Roques et al. 1999) und ist seit dem ein sehr verbreiteter Risikoscore zur Mortalitätsvorhersage in der Herzchirurgie (Roques et al. 2003). Er wurde im Jahr 1995 unter Verwendung von 19.030 Patientendatensätzen aus 8 europäischen Länder entwickelt, die sich einer Bypassoperation unterzogen hatten (Roques et al. 1999). Der Datensatz beinhaltet über 17 Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, Begleiterkrankungen, kardiale Risikofaktoren sowie operationsbezogene Daten (Tabelle 1 und 2 stellen die 17 erfassten Risikofaktoren mit den entsprechenden Punkten dar), welche aus die Summierung der für den einzelnen Risikofaktor vergebenen Punkte gewichtet wurden. Dabei wird die Summe der Punkte für die einzelnen Risikofaktoren in drei Cluster eingeteilt – niedriges Risiko (0-2 Punkte), mittleres Risiko (3-5 Punkte) und hohes Risiko (> 6 Punkte) für alle anderen, darüber liegenden Werte (Nashef et al. 1999).

Tabelle 1: Die nicht kardialen Risikofaktoren des additiven EuroSCOREs mit den gewichteten Punkten (Nashef et al. 1999)

Risikofaktoren der Patienten	Punkte	Kriterien
Alter	1	pro 5 Jahre über 60Jahren
Geschlecht	1	Weiblich
Chronische Lungenerkrankung	1	langjährige Therapie mit Bronchodilatoren oder Steroiden
Periphere Arteriosklerose	2	Claudicatio, Verschluss oder Carotisstenose >50%, geplante Gefäßeingriff
Neurologische Erkrankungen	2	schwere Einschränkungen der Alltagsbewegungen
Herzvoroperationen	3	jede vorherige Perikarderöffnung
Serumkreatinin	2	> 200µmol/l, dialysepflichtig
Aktive Endokarditis	3	zur Operationszeitpunkt noch unter AB-Therapie
Kritische präoperativer Zustand	3	ventrikuläre Tachykardie oder Flimmern, präoperative Herzdruckmassage oder Beatmung, Katecholamine, intraaortale Ballonpumpe oder präoperativ akutes Nierenversagen mit Oligurie<10ml/h oder Anurie

Tabelle 2: Die nicht kardialen Risikofaktoren des additiven EuroSCOREs mit den gewichteten Punkten (Nashef et al. 1999)

Kardiale Faktoren	Punkte	Kriterien
Instabile Angina pectoris	2	intravenöse Nitrate bis zur Operation
Linksventrikuläre Funktion	1	Ejektionsfraktion 30-50%
	3	Ejektionsfraktion <30%
Pulmonaler Hypertonie	2	>60 mmHg
Myokardinfarkt	2	< 90 Tage
Notoperation	2	OP vor Beginn des nächsten Arbeitstages nach der Aufnahme im KH
Eingriffe außer isolierter Bypassoperation	2	anderer Eingriff am Herzen alleine oder in Kombination mit Bypass
Eingriffe an thorakaler Aorta	3	Aorta ascendens, Aortenbogen oder Aorta descendens
Septumruptur nach Myokardinfarkt	4	

Allerdings überschätzt der additive Euroscore die Mortalität in der Gruppe mit dem niedrigen Risiko und liefert eine schlechte Einschätzung bei der Gruppe mit erhöhtem Risiko (Metzler und Winkler 2012). Daher wurde der additive ES zum logarithmischen EuroSCORE (ES log) erweitert, der die Überschätzung des additiven ES korrigieren und auch bei anderen Herzoperationen anwendbar sein soll (Wendt et al. 2009). Dieser ist als Onlinerechner über die Internetseite <http://www.euroscore.org/calcold.html> frei zugänglich. Im Vergleich zum additiven ES liefert der ES log eine bessere Vorhersagen bezüglich der Mortalität, vor allem bei Patienten aus der Gruppe mit einem hohes Risiko (Michel et al. 2003). Jedoch wurden Mortalitätsüberschätzungen auch beim ES log (Bhatti et al. 2006) vor allem bei isoliertem SAVR (Wendt et al. 2009) und bei älteren Patienten (Leontyev et al. 2009) beobachtet. Die Genauigkeit des ES log variiert zwar bei verschiedenen Patientengruppen, trotzdem bleibt der ES log ein vernünftiger Vorhersagewert für die moderne Herzchirurgie (Bhatti et al. 2006). ES log kann auch bei Patienten angewendet werden, für die TAVI als Alternativtherapie zum SAVR durchgeführt wird (Nozohoor et al. 2011). Ein Hochrisikopatient hat einen ES log > 20% (Leon und Nikolsky 2010).

Seit 2011 wird der ES II, eine neuere Version des ESs zur Mortalitätsvorhersage in der Herzchirurgie verwendet. Dieser verringert zwar bei Kombinationsoperationen (AKE und Bypass) die Überschätzung des ES log (Noyez et al. 2012), liefert jedoch bei TAVI Patienten eine noch schlechte Risikoeinschätzungen (Silaschi et al. 2014). Obwohl der ES II neuer ist, ist er wegen der unterschätzten Mortalitätsvorhersagen dem ES log unterlegen (Arnaiz-Garcia et al. 2014).

1.4.2 STS-Score

Ein weiterer Score in der Herzchirurgie ist der etablierte The Society of Thoracic Surgeons (STS)-Score. Dieser basiert auf den Daten der STS (O'Brien et al. 2009) und wurde 1994 in den USA entwickelt (Anderson 1994). Mittels der STS-Datenbank war es möglich, gegenüber dem ES, eine genauere Vorhersage zu treffen, da dieser Score 40 klinische Parameter umfasst. Neben der Mortalität, werden Wahrscheinlichkeitsvorhersagen für Reoperation, Nierenversagen, Infektion, Kurzzeit- sowie Langzeit-Krankenhausaufenthalt und eine Kombinationswahrscheinlichkeit aus Mortalität und Morbidität berechnet. Die Risikowahrscheinlichkeiten können direkt nach Eingabe patientenindividueller Risikofaktoren aus dem STS-Online-Rechner abgelesen werden, der online frei zugänglich ist (O'Brien et al. 2009).

Ursprünglich wurden Risikomodelle für Bypass-Operationen entwickelt, aber durch die Verwendung in der Klappenchirurgie (O'Brien et al. 2009) hat die Anwendung zur Risikovorhersage zugenommen. Der Score ist für TAVI zwar nicht validiert, stellt aber die Grundlage der Entscheidung laut Leitlinien. Ein Hochrisikopatient hat einen STS-Score >10% (Leon und Nikolsky 2010).

Darüber hinaus gibt es ein Risikoscore, die Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery, 1st version (**RACHS-1**), die speziell für Kinder mit angeborenen Herzfehlern entwickelt worden ist, um mit geringer Aufwand das Letalitätsrisiko und den postoperativen Krankenhausaufenthalt einzuschätzen zu können (Boethig et al. 2004).

1.5 Das Hämoglobin als Risikoprädiktor

Mit steigendem Alter (>50 Jahre), steigt die Anämie-Prävalenz rasch an. Ab einem Alter von 85 Jahre und älter liegt die Rate 20% höher (Guralnik et al. 2004). Insgesamt ist eine Anämie, unabhängig von deren Ausprägtheit bei älteren Menschen mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden (Hebert et al. 1997, Guralnik et al. 2004). Eine Assoziation der präoperativen Anämie mit einer erhöhten postoperativen Mortalität und Morbidität besteht bei Patienten mit nichtkardialen (Musallam et al. 2011) und kardialen Operationen (Beattie et al. 2009), besonders dann, wenn der Patient Herz-Kreislauf-erkrankungen aufweist oder es zu größeren Blutverlusten gekommen ist (Carson et al. 1996). Ein ungünstiger prognostischer Wert von niedrigem Hämoglobins ist für Patienten mit einer Ventrikulohypertrophie des linken Ventrikels und isolierter Hypertonie schon bekannt (Smebye et al. 2007). Genauso ist belegt, dass Patienten mit präoperativ erniedrigtem Hb nach orthopädischen Operationen eine höhere Komplikationsrate haben als Patienten mit nicht erniedrigtem Hämoglobin präoperativ (Lasocki et al. 2015). Ebenfalls haben nach einer neurochirurgischen Operation anämische Patienten postoperativ höhere Mortalitäts- sowie Morbiditätsraten (Bydon et al. 2014).

Transfusion lindert nicht unbedingt das Risiko, welches bei Anämie besteht (Kretschmer et al. 2008). Dies ist insgesamt sehr umstrittenes Thema in der Medizin. Höheres Hb bedeutet weniger Risiko und besseres Outcome. Bluttransfusionen sind mit allergischen Reaktionen, systemischen und anderen transfusionsbedingten Komplikationen verbunden.

1.6 Zielstellung der Arbeit

TAVI wird weltweit als Therapieverfahren für Hochrisikopatienten zunehmend durchgeführt. Doch die Grundfrage ist hier, was ein Hochrisikopatient ist und wie man das vor dem Eingriff feststellen kann. Die etablierten Risikoscores STS-Score und ES log sind Teil der Leitlinien, welche in der Herzchirurgie angewendet werden. Jedoch berücksichtigen diese Scores nicht das präoperative Hämoglobin. Bei kardialen Erkrankungen (Smebye et al. 2007) und auch nicht kardialen Operationen (Lasocki et al. 2015, Bydon et al. 2014) ist der ungünstige prognostische Wert des niedrigen Hämoglobins bereits bekannt. Jedoch die Prognoserelevanz des präoperativen Hämoglobins unter Berücksichtigung der Risikoscores bei TAVI wurde bis jetzt nicht untersucht. In der vorgelegten Studie wird der Einfluss des Hämoglobins auf die Prognose von TAVI im Vergleich zu SAVR untersucht. Darüberhinaus werden der STS-Score und der ES log bezüglich des Mortalitätsrisikos und vor allem der STS-Score bezüglich des Morbiditätsrisiko evaluiert.

Dabei wurden in diesem Zusammenhang folgende Fragen aufgestellt:

1. Ist mit den etablierten Risikoscores (STS-Score/ ES log) eine Vorhersage des Mortalitätsrisiko bei TAVI-Patienten im Vergleich zu Patienten mit SAVR möglich?
2. Könnte das präoperative Hämoglobin als Risikoprädiktor für Patienten mit TAVI oder SAVR dienen?
3. Eignen sich die STS-Score-Morbiditätsvorhersagen auch zur Einschätzung von Patienten nach TAVI im Vergleich zu Patienten nach SAVR?

2. Material und Methoden

2.1 Untersuchungsdesign und Datensammlung

Die Grundlage dieser Arbeit bildet die retrospektive Analyse aller Patienten die am Universitätsuniklinikum in Jena entweder mit einen TAVI oder einen SAVR im Zeitraum 01.01.2008 bis zum 31.12.2012 versorgt wurden.

Die retrospektive Datenerhebung für die Patienten erfolgte anhand der konventionellen und elektronischen Patientenakten (SAP, COPRA), sowie der elektronischen Qualitätssicherheitssysteme (QUIMS) des Universitätsklinikums Jena. Neben den demographische Daten wie das Alter, das Geschlecht und der BMI wurden präoperative klinische Daten wie Begleiterkrankungen (NYHA-Klassifikation, COPD, Myokardinfarkt, KHK, extrakardiale Gefäßerkrankungen, Diabetes, Apoplex, Klappenvitien, Herzrhythmusstörungen, pulmonale Hypertonie, Angina pectoris, Niereninsuffizienz), Herzvoroperationen, kardiale Interventionen, Ejektionsfraktion, Echodaten sowie ausgewählte Laborwerte wie das Hämoglobin und das Kreatinin, erhoben. Zusätzlich wurden perioperative Daten zur Prozedur wie die Dauer und Art der Operation, Kreislaufunterstützung und Komplikationen sowie Prothesendaten (Sorte, Größe, Implantationsmethode bei TAVI transfemoral oder transapikal) erfasst. An postoperativen Daten wurden postoperative Folgen und Komplikationen wie ANV, Schlaganfall, Beatmung, Reoperation, Infektion, Krankenhausaufenthalt, ITS-Aufenthalt und Schrittmacherimplantation erfasst. Die Erfassung der Daten erfolgte zunächst mit dem Program „Microsoft Excel für Windows“ Version 2007.

2.2 Definitionen und Berechnung der Risikoscores

Bei den einzelnen Patienten wurde der STS-Score und der ES log berechnet. Die Berechnung des Logistischen Euroscores wurde bei den Patienten mit dem Onlinekalkulator (<http://www.euroscore.org/calcold.html>) durchgeführt. Basisdaten für die Berechnung bilden Alter, Geschlecht, COPD, pulmonale Hypertonie, arterielle Hypertonie, Herzvoroperationen, Endokarditis, PAVK, vorherige Apoplex und Kreatinin (siehe Tabelle 1 aus Kapitel 1.5). Nach Eingabe der einzelnen Parameter in dem Onlinekalkulator, werden für diese Parameter gewichtete Punkte vergeben und anschließend summiert. Somit wird der ES log in Prozent berechnet.

Die Berechnung des STS-Scores wurde für die Patienten mit dem STS-Online-Kalkulator durchgeführt. Die dafür benötigten Daten waren Alter, Geschlecht, Herkunft, Größe, Gewicht, Diabetes, geführte Diabetes-Therapie, Kreatinin, Dialyse, arterielle Hypertonie, Chronische Lungenerkrankungen, immunsuppressive Therapie, peripheren Gefäßerkrankung, zerebrovaskuläre Erkrankungen und Schlaganfall, vorherige Herzoperationen, interventionelle Eingriffe am Herz, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, NYHA-Klassifikation, kardiogener Schock, Reanimation, Arrhythmien (Vorhofflimmern, Vorhofflattern), Inotrope-Notwendigkeit, koronare Gefäßerkrankungen, Ejektionsfraktion, andere Herzklappenvitien, Operationsindikation, Dringlichkeit der Operation, IABP. Die Ergebnisse der STS-Score stellen folgenden Variablen dar (Angaben in Prozent):

1. Risikomortalität: Krankenhaussterblichkeit von 30 Tagen oder auch darüber. Falls die Sterblichkeit außerhalb des Krankenhauses aufgetreten ist, dann nur innerhalb von 30 Tagen postoperativ
2. Schlaganfall : Schlaganfälle nach 24 Stunden postoperativ durch zerebrale Störung
3. Verlängerte Beatmung: Postoperative Beatmung nach 24 Stunden
4. Nierenversagen: Akute oder sich verschlechternde Nierenversagen, was zu einer oder mehreren der folgenden führt: -Erhöhung des Serum-Kreatinin $\geq 4,0$ bei Erhöhung um $0,5$ mg/dl und das 3-fache letzten präoperativen Kreatinin-Spiegel. –Eine neue Anforderung für Dialyse postoperativ
5. Reoperation: postoperative Reoperation aufgrund von Blutungen, Perikardtamponade, Prothesendysfunktion oder anderen Gründen
6. Tiefe Wundinfektion: Infektion innerhalb von 30 Tage postoperativ

7. Langzeit-Krankenhaus-Aufenthalt: KH-Aufenthalt länger als 14 Tage
8. Kurzzeit-Krankenhaus-Aufenthalt: KH-Aufenthalt weniger als 14 Tage
9. Kombination aus Mortalität und Morbidität aus den Punkten 1-6

Die Einteilung der Patienten erfolgte anhand der Hb-werte [g/dl]. Die Patienten wurden unter Bildung von zwei Gruppen erniedrigtes Hb oder mindestens normales Hb eingeteilt. Patienten wurde geschlechtsspezifisch in zwei Gruppen eingeteilt. Die Einteilung ist in Tabelle 2 dargestellt.

2.3 Statistische Methoden

Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Version 21 in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena. Die Tabellen wurden mit dem Programm „SPSS“ und die Grafiken teilweise auch mit dem Programm „Microsoft Excel für Windows“ erstellt.

Propensity-Score-Matching

Zusätzlich zu der allgemeinen Datenauswertung, wurde ein Propensity-Score-Matching (PSM) durchgeführt, bei dem die identische Anzahl von Patienten aus beiden Populationen der TAVI und SAVR (1:1) ausgewählt wurden, sodass diese risikogleich waren. Hierbei wurde die STS-Score-Mortalität als Ausgleichvariable verwendet, da für ihre Berechnung alle relevanten und wichtigen Daten (Demographische Daten, Komorbiditäten, Voroperationen, Operationskomplikationen etc.) einfließen. Für den Risikoabstand der beiden Patientengruppen (Caliper), wurde 1% festgesetzt.

Kreuztabelle und t-Test

Die Häufigkeit von kategorischen Daten (angegeben in Zahl und Prozent) der beiden Patientengruppen wurde mit dem Kreuztabelle-Test verglichen. Mittels dem Chi-Quadrat-Test und dem Exakten Fisher-Test wurde die Signifikanz überprüft. Kontinuierliche erfasste Daten (angegeben in Durchschnittswert \pm Standardabweichung) wurden mit dem t-Test verglichen. Dabei galten die Ergebnisse mit p -Werten $< 0,05$ als zweiseitig statistisch signifikant.

Receiver Operating Characteristic (ROC)

Für die Analyse und den Vergleich der Diskriminierungsfähigkeit der untersuchten Merkmale bzw. Parametern wurde die ROC-Analyse verwendet. In den erstellten ROC-Kurven werden für verschiedene „Cut-Off-Werte“ (Schnittpunkte) die Sensitivität (Richtig-Positiv-Rate) und 1-Spezifität (Falsch-Positiv-Rate) gegeneinander aufgetragen. Für die Berechnung der Cut-Off-Werte wurde der „Youden-Index“ angewendet. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die ROC-Analyse für die Überprüfung der Diskriminierungsfähigkeit des STS-Score, des ES log und des präoperative Hämoglobin bezüglich der Mortalität und zusätzlich der STS-Score bezüglich der Morbidität angewendet. Als Maß für die Diskriminierungsfähigkeit wird die „Area Under the Curve“ (AUC), die Fläche unter der Kurve genommen. Je größer diese Fläche ist, desto besser ist die Diskriminierungsfähigkeit bezüglich des geprüften Merkmales. Um vergleichbare ROC-Kurven für die Risikoscores und das Hämoglobin zu erstellen, wurden kleine Hämoglobinwerte in große Werte transformiert. Dementsprechend bedeuten hohe transformierte Hb-Werte niedrige Hb-Werte in der Skala.

Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman

Die Ermittlung der Korrelation zwischen ordinal skalierten Variablenerfolgte mit dem Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman (r_s). Er kann Werte zwischen -1 (völlig unabhängig voneinander) und +1 (voneinander abhängig) annehmen. Bei Werten größer Null besteht ein positiver und bei Werten kleiner Null ein negativer Zusammenhang zwischen den betrachteten Variablen. Je näher r_s bei -1 oder +1, desto stärker ist der Zusammenhang der betrachteten Variablen.

3. Ergebnisse

3.1 Basisdaten der Studienpopulationen

An der Friedrich-Schiller-Universität Jena wurden von 01.01.2008 bis 31.12.2012 aufgrund einer symptomatischen Aortenklappenstenose 275 Patienten mittels TAVI und 629 Patienten durch einen konventionellen chirurgischen Aortenklappenersatz (SAVR) behandelt. Betrachtet wurden ausschließlich Patienten, die eine biologische Herzklappenprothese bekommen haben.

Präoperative Basisdaten der Patienten

Die TAVI-Patienten sind im Durchschnitt älter (81,24 Jahre \pm 6,7 Jahre vs. 72,25 Jahre \pm 8,1 Jahre) und als Hochrisikokollektiv weisen sie wie erwartet mehr Komorbiditäten auf als die SAVR-Patienten. Sie haben häufiger Herzvoroperationen (22,2% vs. 7,2%), kardiale Interventionen (33,1% vs. 8,6%), eine koronare Herzerkrankung (62,9% vs. 24,0%), Myokardinfarkt (2,0% vs. 7,6%), Arrhythmien (62,7% vs. 23,2%), andere Klappenfehler wie Aorteninsuffizienz (AI) (62,6% vs. 35,5%), Mitralklappenstenose (MS) (5,8% vs. 2,1%), Mitralklappeninsuffizienz (MI) (88,4% vs. 51,1%) sowie einen größeren Anteil an Patienten mit einer reduzierten Ejektionsfraktion (EF) unter 50% (37,1% vs. 21,9%) als die SAVR-Patienten. Zusätzlich überwiegen bei dem TAVI-Kollektiv extrakardiale Gefäßerkrankungen (62,2% vs. 20,8%), davon eine Porzellanaorta (12,0% vs. 0,0%) und eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) (25,5 vs. 5,3%), Schlaganfälle (16,7% vs. 8,9%) sowie eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz (13,1% vs. 3,0%). Hingegen haben SAVR-Patienten häufiger eine Angina pectoris (43,7% vs. 17,5%) oder eine Endokarditis (7,0% vs. 0,0%).

Tabelle 3 zeigt die präoperativen Basisdaten der TAVI gegenüber dem SAVR bei den ungematchten und gematchten Patienten. Abbildung 6 stellt die Altersverteilung beider ungematchter Patientenpopulationen dar.

Tabelle 3: Präoperative Basisdaten der Patientenpopulationen TAVI und SAVR vor und nach der Propensity-Score-Matching

Präoperative Variablen	Alle Patienten			Patienten nach PSM		
	TAVI	SAVR	p-Wert	TAVI	SAVR	p-Wert
Patienten-Anzahl	275	629		184	184	
Alter [Jahre]	81,24± 6,7	72,25± 8,1	p<0,001	80,78±6,4	74,0±8,8	p<0,001
Männlich	42, 2%	58,2%	p<0,001	44,0%	50,5%	p=0,251
Weiblich	57, 8%	41,8%		56,0%	49,5%	
BMI	27,34± 4,8	29,05± 6,2	p<0,001	27,35±4,8	28,8±5,5	P=0,006
ES log	30,38% ±17,8%	8,92% ±11,9%	p<0,001	29,0% ±17,8%	15,4% ±16,3%	p<0,001
STS-Score	9,92% ±8,14%	4,24% ±6,30%	p<0,001	8,53% ±8,65%	8,51% ±8,99%	P=0,980
Hämoglobin [g/dl]	11,91±1,7	12,86±2,0	p<0,001	11,93±1,7	12,34±1,9	p=0,031
KHK	62,9%	24,0%	p<0,001	63,6%	31,0%	Chi²<0,001
Herz- voroperationen	22,2%	7,2%	Chi²<0,001	22,3%	14,6%	Chi²=0,001
Kardiale Interventionen	33,1%	8,6%	p<0,001	34,2%	15,2%	p<0,001
Myokardinfarkt	20,0%	7,6%	p<0,001	22,8%	12,5%	p=0,013
Arrhythmien	62,7%	23,2%	Chi²<0,001	69,2%	40,2%	Chi²<0,001
NYHA≥ III	83,5%	69,2%	Chi²<0,001	84,7%	88,6%	Chi²=0,054
EF<50%	37,1%	21,9%	p<0,001	34,2%	29,9%	p=0,434
Endokarditis	0,0%	7,0%	p<0,001	0,0%	15,2%	p<0,001
AI	62,6%	35,5%	Chi²<0,001	61,9%	34,1%	Chi²<0,001
MS	5,8%	2,1%	Chi²<0,001	6,5%	2,7%	Chi²<0,001
MI	88,4%	51,1%	Chi²<0,001	89,6%	56,2%	Chi²<0,001
Arterielle Hypertonie	96,1%	81,4%	p<0,001	96,2%	85,3%	p=0,002

BMI=Body mass index, KHK=Koronare Herzerkrankung, NYHA= New York Heart Association, Chi²=Chi-Quadrat-Test

Präoperative Variablen	Alle Patienten			Patienten nach PSM		
	TAVI	SAVR	p-Wert	TAVI	SAVR	p-Wert
Pulmonale Hypertonie	51,6%	12,7%	p<0,001	47,8%	19,0%	p<0,001
Angina pectoris	17,5%	43,7%	p<0,001	16,3%	49,5%	p<0,001
COPD	28,4%	12,5%	Chi ² <0,001	24,0%	24,9%	Chi ² =0,429
Extrakardiale Gefäßerkr.	62,2%	20,8%	p<0,001	59,8%	27,2%	p<0,001
Porzellanaorta	12,0%	0,0%	Chi ² <0,001	9,2%	0,0%	Chi ² <0,001
Carotissenose	5,1%	9,2%		18,8%	8,1%	
Aortenaneurysma	7,0%	4,4%		8,7%	5,4%	
Aortendissektion	0,8%	0%		1,0%	0,0%	
PAVK	25,5%	5,3%		28,3%	9,2%	
Apoplex	16,7%	8,9%	Chi ² =0,001	17,4%	15,2%	p=0,672
NI ≥ Grad II	19,0%	10,1%	Chi ² =0,001	13,6%	24,0%	Chi ² =0,017
Kreatinin>200 mmol/L	7,3%	4,3%	p=0,073	4,9%	10,3%	p=0,075
Dialyse	13,1%	3,0%	Chi ² <0,001	10,3%	6,5%	Chi ² =0,414
DM Typ II	51,3%	35,9%	Chi ² <0,001	47,2%	53,3%	Chi ² =0,055

COPD= Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, erkg.= Erkrankungen, DM= Diabetes mellitus, NI= Niereninsuffizienz, Chi²= Chi-Quadrat-Test

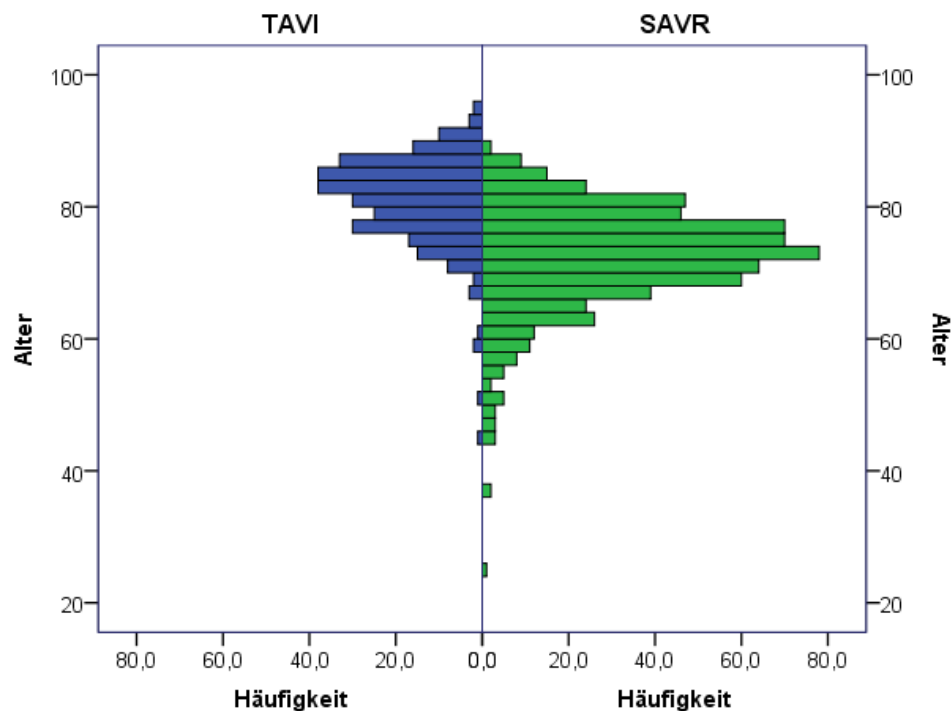


Abbildung 6: Altersverteilung bei TAVI und SAVR

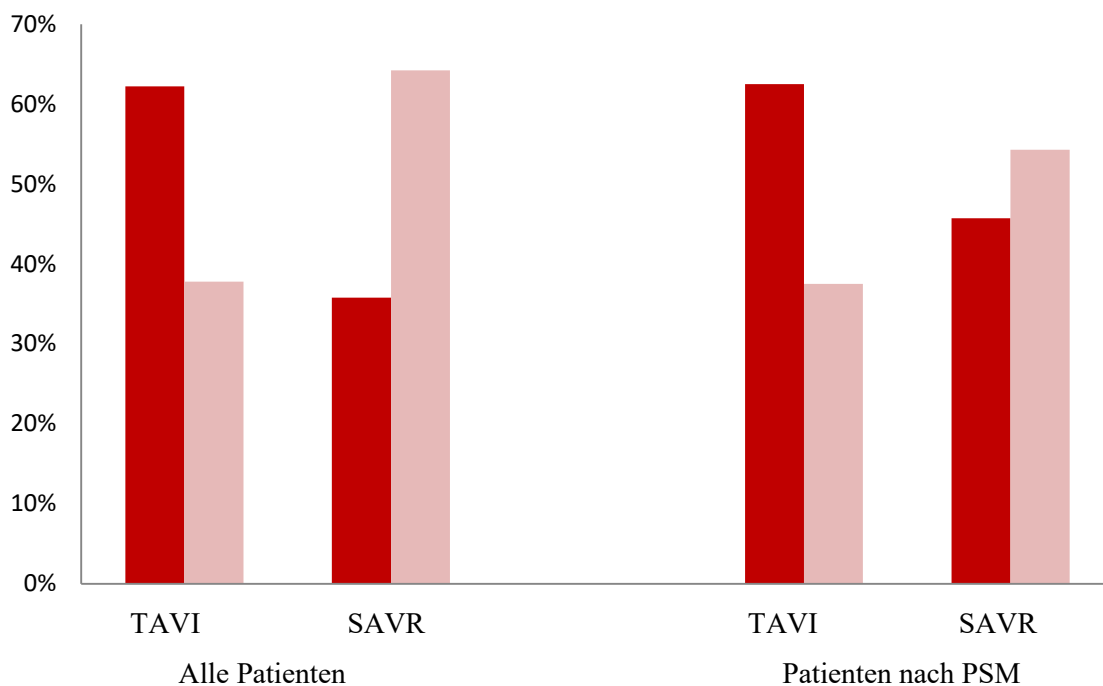
Verteilung des präoperativen Hämoglobins bei TAVI und SAVR

Die TAVI-Patienten haben einen niedrigeren mittleren Hämoglobinwert ($11,93 \pm 1,7$ g/dl vs. $12,34 \pm 1,9$ g/dl, $p=0,031$) und damit einen größeren Anteil von Patienten mit erniedrigtem Hb als SAVR-Patienten (62,5% vs. 45,7%, $p=0,002$), die hingegen zum größten Teil (54,3% vs. 37,5 %) einen normalen Hb-Werte aufweisen. Die gematchten Patienten zeigen ähnliche Ergebnisse.

Tabelle 4 stellt eine Übersicht der Verteilung der Patienten auf die Gruppen mit erniedrigtem und normalen Hb bei ungematchten und gematchten TAVI- und SAVR-Patienten dar. Abbildung 7 stellt graphisch die Häufigkeit der Patienten in den beiden Gruppen bezüglich des präoperativen Hämoglobins bei ungematchten und gematchten TAVI- und SAVR-Patienten dar.

Tabelle 4: Verteilung des präoperativen Hämoglobins bei TAVI versus SAVR

Hämoglobin	Alle Patienten		Ausgewählte Patienten nach PSM	
	TAVI (n=275)	SAVR (n=629)	TAVI (n=184)	SAVR (n=184)
Erniedrigt	62,2%	35,8%	62,5%	45,7%
Mindestens normal	37,8%	64,2%	37,5%	54,3%
p-Wert	p<0,001		p=0,002	

**Abbildung 7:** Verteilung der Patienten auf die Gruppen mit erniedrigten und normalen präoperativen Hämoglobins bei ungematchten und gematchten TAVI und SAV Patienten. Dunkelrot ist die Gruppe mit erniedrigte und Hellrot ist die Gruppe mit normaler Hb

3.2 Mortalität

3.2.1 Die vorhergesagte Mortalität im Vergleich zur tatsächliche 30-Tage-Mortalität

Die 30-Tage-Mortalität ist bei der TAVI signifikant höher als bei dem SAVR (16%) vs. 5,4%, $p<0,001$). Der ES log überschätzt die postoperative Mortalität sowohl bei ungematchten als auch gematchten TAVI und SAVR-Patienten, während der STS-Score sie leicht unterschätzt.

Tabelle 5 zeigt die Übersicht über die tatsächliche 30-Tage-Sterblichkeit und die Mortalitätsvorhersagen des STS-Scores und des ES log bei beiden Behandlungsverfahren. Dieser Vergleich ist für die ungematchten Patienten in Abbildung 8 und für die gematchten Patienten in Abbildung 9 graphisch dargestellt.

Tabelle 5: Tatsächliche Mortalität versus Mortalitätsvorhersagen des STS-Scores und der ES log bei TAVI und SAVR

	Alle Patienten		Ausgewählte Patienten nach PSM	
	TAVI (n=275)	SAVR (n=629)	TAVI (n=184)	SAVR (n=184)
30-Tage-Mortalität	16,0%	5,4%	12,0%	12,0%
p-Wert	$p<0,001$		$p=1,00$	
STS-Score	9,92%±8,14%	4,24%±6,31%	8,53%±8,65%	8,51%±8,99%
p-Wert	$p<0,001$		$p=0,980$	
ES log	30,38%±17,79%	8,92%±11,94%	29,01%±17,75%	15,41%±16,34%
p-Wert	$p<0,001$		$p<0,001$	

Der STS-Score und der ES log korrelieren bei den ungematchten sowie auch den gematchten TAVI- ($r_s=0,445$, $p<0,001$; $r_s=0,467$, $p<0,001$) und SAVR-Patienten ($r_s=0,629$, $p<0,001$; $r_s=0,537$, $p<0,001$) signifikant positiv miteinander.

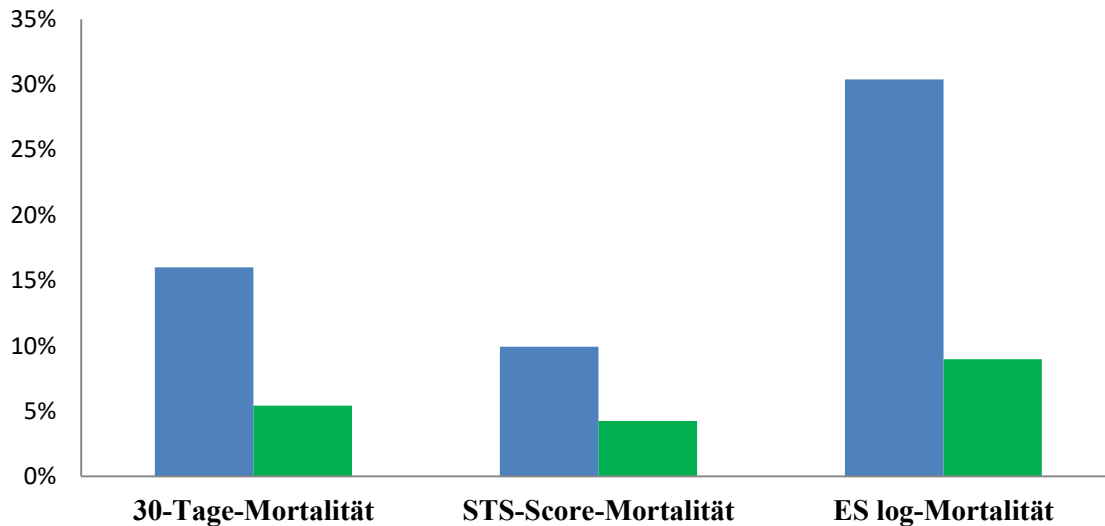


Abbildung 8: Die 30-Tage-Mortalität im Vergleich zur STS-Score- und ES log-Mortalität bei den ungemachten TAVI- und SAVR-Patienten. TAVI ist blau und SAVR grün.

Nach dem PSM wurden die Patienten anhand der STS-Score-Mortalität gematcht. Es wird aber erkennbar, dass der ES log- auch bei den gematchten Patienten total unterschiedliche Mortalitätsvorhersagen bei beiden Verfahren macht.

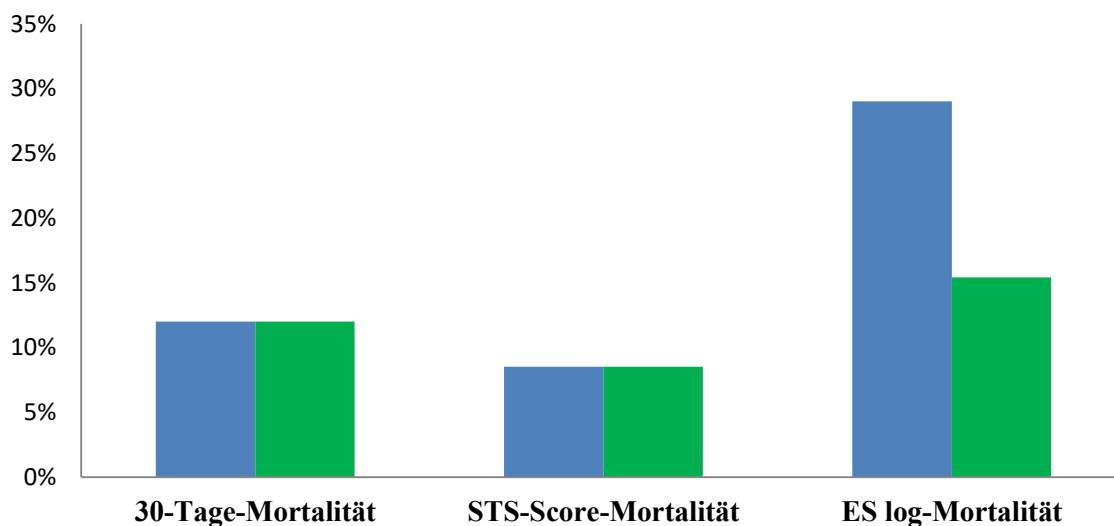


Abbildung 9: Die 30-Tage-Mortalität im Vergleich zur STS-Score- und ES log Mortalität bei den ausgewählten TAVI- und SAVR-Patienten nach dem Propensity-Score-Matching. TAVI ist blau und SAVR grün.

ROC-Kurven für die STS-Score- und ES log-Mortalität

Im Rahmen der ROC-Analyse wird deutlich, dass der STS-Score und der ES log bei SAVR besser geeignet sind, die 30-Tage-Mortalität vorherzusagen als beim TAVI. Insgesamt hat der STS-Score sowohl bei SAVR (AUC=0,755 vs. 0,717) als auch bei TAVI (AUC 0,694 vs. 0,620) eine höhere Diskriminierungsfähigkeit für die Mortalität. Im Gegensatz dazu diskriminiert der ES log schlecht mit dem tatsächlichen Outcome. Die ROC-Kurven der Risikoscores sind für SAVR in Abbildung 10 und für TAVI in Abbildung 11 dargestellt.

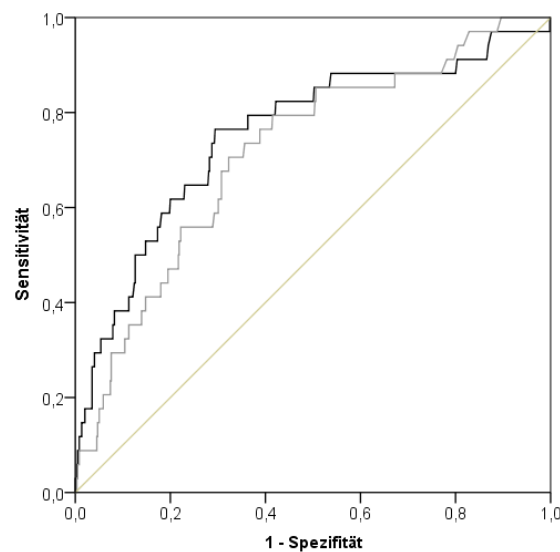


Abbildung 100: ROC-Kurven für die STS-Score- (schwarz) und ES log-Mortalität (grau) im Vergleich zu der 30-Tage-Mortalität von Patienten nach der SAVR

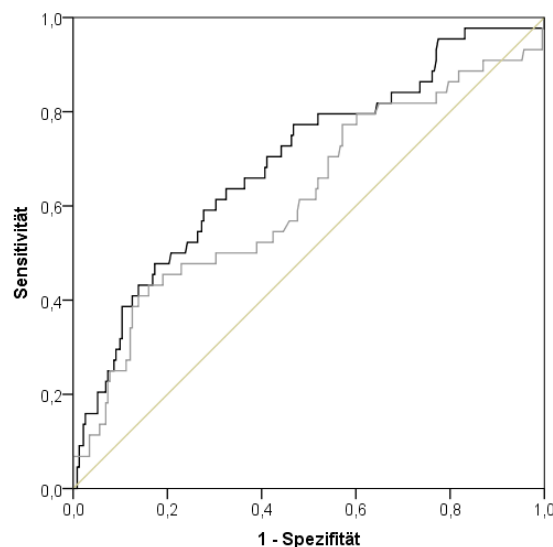


Abbildung 11: ROC-Kurven für die STS-Score- und ES log-Mortalität bei Patienten nach der TAVI. STS-Score-Mortalitätskurve ist schwarz. Die ES log-Mortalitätskurve ist grau.

Wenn man explizit die Spezifität und Sensitivität vergleicht, wird deutlich, dass die Vorhersage Mortalität für SAVR deutlich höher ist als für TAVI.

Tabelle 6 stellt eine Übersicht über die Fläche unter den ROC-Kurven der Risikoscores sowie deren Sensitivität und Spezifität bei beiden Operationsverfahren dar.

Tabelle 6: Eine Übersicht über die Fläche unter der ROC-Kurven der Risikoscores sowie deren Sensitivität und Spezifität bei TAVI versus SAVR

		TAVI	SAVR
STS-Score	AUC	0,694*	0,755*
	Cutoff	9,86	3,63
	Sensitivität	59,1%	76,5%
	Spezifität	72,3%	70,6%
ES log	AUC	0,620*	0,717*
	Cutoff	45,76	9,98
	Sensitivität	40,9%	55,9%
	Spezifität	86,1%	77,8%

AUC mit * sind signifikant

3.2.2 Zusammenhang des präoperativen Hämoglobins mit der 30-Tage-Mortalität

Sowohl bei den ungematchten (44 vs. 34) als auch den gemachten Patienten (22 vs. 22), die innerhalb der 30 Tagen postoperativ verstorbenen sind überwiegt der Anteil an erniedrigtem Hb bei TAVI und SAVR (68,2% vs. 55,9%; 63,6% vs. 68,2%). Der Zusammenhang zwischen dem präoperativen Hb und der 30-Tage-Mortalität ist bei TAVI vor ($p=0,401$) und nach dem PSM nicht signifikant ($p=1,00$), während bei SAVR der Zusammenhang sowohl vor ($p=0,016$) als auch nach dem PSM ($p=0,038$) signifikant ist. Tabelle 7 zeigt den Zusammenhang zwischen der 30-Tage-Mortalität und dem präoperativen Hämoglobins bei TAVI und SAVR.

Tabelle 7: Zusammenhang zwischen präoperativem Hämoglobin und der 30-Tage-Mortalität bei TAVI versus SAVR

Hämoglobin	30-Tage-Mortalität			
	Alle Patienten		Ausgewählte Patienten nach PSM	
	TAVI (n=275)	SAVR (n=269)	TAVI (n=184)	SAVR (n=184)
erniedrigt	68,2%	55,9%	63,6%	68,2%
normal	31,8%	44,1%	36,4%	31,8%
p-Wert	$p=0,401$	$p=0,016$	$p=1,00$	$p=0,038$

ROC-Analyse für das präoperative Hämoglobin bei TAVI und SAVR

Die ROC-Kurven für das präoperative Hb im Vergleich zu den ROC-Kurven für den STS-Score und den ES log werden für SAVR in Abbildung 12 und für TAVI in Abbildung 13 dargestellt. Betrachtet man zuerst die ROC-Kurven der beiden Operationsmethoden, so wird deutlich, dass bei den SAVR niedrigere Hb-Werte eine höhere Sterblichkeit gut diskriminieren (AUC 0,632, $p=0,010$). Für die TAVI Patienten ist eine Vorhersage der Sterblichkeit durch den präoperativen Hb-Wert nicht erkennbar (AUC 0,521, $p=0,654$).

Betrachtet man alle drei ROC-Kurven der beiden Operationsmethoden, so wird erkennbar, dass insgesamt der STS-Score, der ES log und das präoperative Hb eine gute Diskriminierungsfähigkeit der 30-Tage-Mortalität bei den SAVR in der genannten Reihenfolge zeigen. Für die TAVI Patienten ist dies eindeutig nur für den STS-Score erkennbar, allerdings mit einer deutlich schlechteren Diskriminierung als bei den SAVR Patienten.

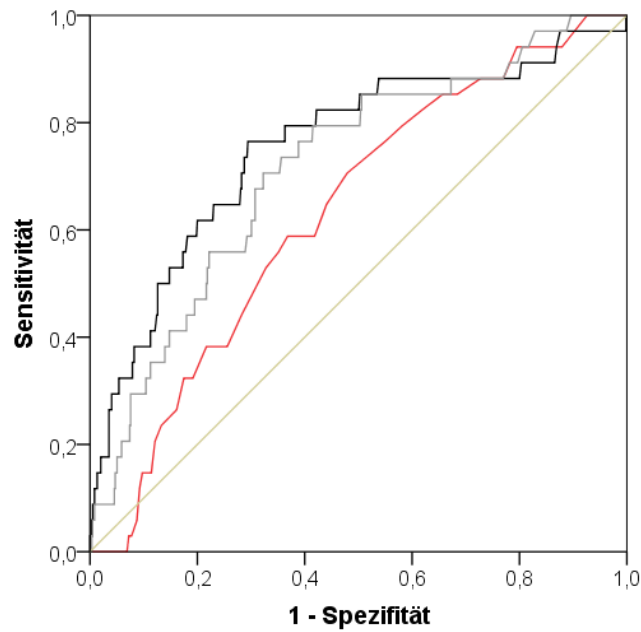


Abbildung 11: ROC-Kurven für das präoperative Hämoglobin, STS-Score- und ES log-Mortalität im Vergleich für 30-Tage-Mortalität bei SAVR-Patienten. Die Kurve der STS-Score-Mortalität ist schwarz, die der ES log-Mortalität grau und die des präoperativen Hämoglobins rot.

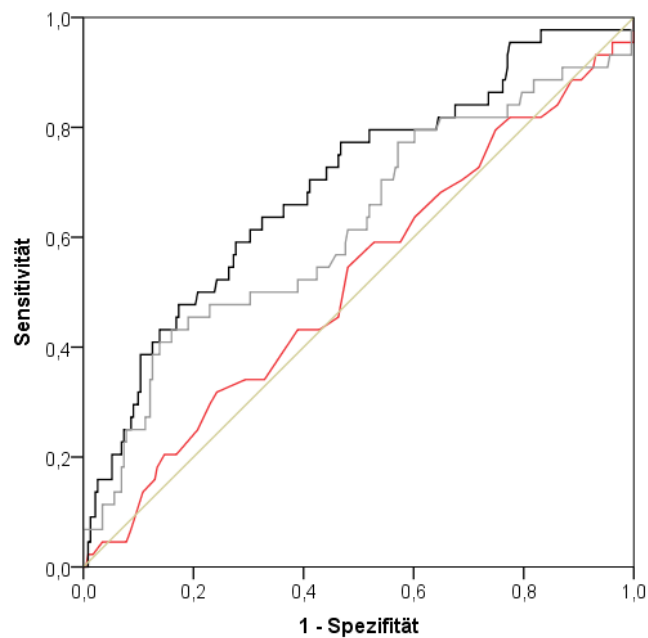


Abbildung 12: ROC-Kurven für das präoperative Hämoglobin, die STS-Score- und ES log-Mortalität im Vergleich für die 30-Tage-Mortalität bei TAVI-Patienten. Die Kurve der STS-Score-Mortalität ist schwarz, die der ES log-Mortalität grau und den präoperativen Hämoglobin rot.

Korrelation des präoperativen Hämoglobins mit der Mortalität

Die Korrelationskoeffizienz nach Spearman hat ergeben, dass je höher das präoperative Hb ist, desto geringer ist die postoperative Mortalität bei SAVR ($r_s = -0,103$, $p=0,010$). Bei TAVI ($r_s = -0,027$) ist die Korrelation nicht signifikant ($p=0,654$).

Ein niedriges Hämoglobin bei Patienten mit SAVR korreliert signifikant mit einem hohen STS-Score ($r_s = -0,366$, $p < 0,001$) als auch mit einem hohen ES log ($r_s = -0,262$, $p < 0,001$). Auch nach dem PSM bestand eine signifikante Korrelation des niedrigen Hb mit dem STS-Score ($r_s = -0,309$, $p < 0,001$) und dem ES log ($r_s = -0,199$, $p=0,007$) bei diesen Behandlungsmethode. Beiden TAVIs ist die Korrelation von niedrigem präoperativen Hämoglobin mit hohem STS-Score ($r_s = -0,098$, $p=0,105$) und hohem ES log ($r_s = -0,066$, $p=0,276$) nicht signifikant.

3.3 Morbidität

3.3.1 Postoperative Morbidität

Im Durchschnitt ist die Operationsdauer einer TAVI signifikant kürzer als die eine SAVR (106,3 Minuten \pm 68,9 Minuten vs. 179,6 Minuten \pm 109,1 Minuten, $p < 0,001$). Patienten nach einer TAVI bleiben 2,99 Tage \pm 5,7 Tage und 3,27 Tage \pm 5,5 Tage nach einer SAVR postoperativ auf der Intensivstation und 12,1 \pm 7,9 und 14,4 \pm 8,6 Tage insgesamt im Krankenhaus. Maßnahmen zur postoperativen Kreislaufunterstützung erfolgen bei SAVR häufiger als bei TAVI (41,0% vs. 33,4%, $\chi^2 < 0,001$). Jedoch ist bei mehr Patienten nach einer TAVI eine Schrittmacherimplantation notwendig (17,1% vs. 9,7%, $p = 0,001$). Bei den gematchten Patienten kommen ähnliche Ergebnisse heraus, allerdings ist der Unterschied nach dem PSM nicht signifikant ($p = 0,773$). Tabelle 8 zeigt eine Übersicht über die allgemeinen perioperativen Daten der ungematchten und gematchten Patienten nach TAVI und SAVR.

Tabelle 8: Prozedur-Daten der TAVI und SAVR bei ungematchten und gematchten Patienten

Postoperative Variablen	Alle Patienten			Ausgewählte Patienten nach PSM		
	TAVI (n=275)	SAVR (n=629)	p-Wert	TAVI (n=184)	SAVR (n=184)	p-Wert
Operationsdauer [Minuten]	106,3 \pm 68,9	179,6 \pm 109,1	$p < 0,001$	106,3 \pm 66,9	188,8 \pm 120,4	$p = 1,00$
ITS-Aufenthalt postop [Tage]	2,99 \pm 5,7	3,27 \pm 5,5	$P = 0,498$	2,08 \pm 2,8	4,53 \pm 7,1	$p < 0,001$
Kreislauf-Unterstützung postop	33,4%	41,0%	$p < 0,001$	28,3%	49,9%	$p < 0,001$
KH-Dauer [Tage]	12,1 \pm 7,9	14,4 \pm 8,6	$p < 0,001$	11,17 \pm 6,5	15,74 \pm 9,1	$p < 0,001$
Schrittmacher-implantation	17,1%	9,7%	$p = 0,001$	16,3%	14,7%	$p = 0,773$

ITS=Intensivstation, KH= Krankenhaus

3.3.2 Bluttransfusionen

Eine Bluttransfusion perioperativ war insgesamt nach SAVR bei ungematchten (37,7% vs. 35,6%, $p=0,600$) als auch gematchten (49,5% vs. 32,6%, $p=0,001$) Patienten häufiger notwendig als nach TAVI. Bei den ungematchten Patienten war der Unterschied nicht signifikant, jedoch bei den gematchten Patienten nach dem PSM war der Unterschied signifikant. Tabelle 9 zeigt eine Übersicht über die Notwendigkeit der Bluttransfusion bei TAVI und SAVR.

Tabelle 9: Bluttransfusion bei TAVI versus SAVR

	Alle Patienten		Ausgewählte Patienten nach PSM	
	TAVI (n=275)	SAVR(n=629)	TAVI (n=184)	SAVR(n=184)
Bluttransfusion	35,6%	37,7%	32,6%	49,5%
p-Wert	$p=0,600$		$p=0,001$	

Zusammenhang der Bluttransfusion mit der 30-Tage-Mortalität

Sowohl nach SAVR als auch nach TAVI war eine Bluttransfusion bei später verstorbenen Patienten vor (67,6% vs. 45,5%) und nach dem PSM (77,3% vs. 50,0%) häufiger. Dabei fällt ein signifikanter Zusammenhang der Bluttransfusion mit der Mortalität nur bei SAVR auf, im Gegensatz zur TAVI. Tabelle 10 stellt der Zusammenhang zwischen der 30-Tage-Mortalität und notwendiger Bluttransfusion bei TAVI und SAVR dar.

Tabelle 10: Zusammenhang zwischen 30-Tage-Mortalität und Bluttransfusion perioperativ

	30-Tage-Mortalität			
	Alle Patienten		Ausgewählte Patienten nach PSM	
	TAVI (n=275)	SAVR (n=629)	TAVI (n=184)	SAVR (n=184)
Bluttransfusion	45,5%	67,6%	50,0%	77,3%
p-Wert	$p=0,169$	$p<0,001$	$p=0,088$	$p=0,006$

Die Korrelation zwischen der 30-Tage-Mortalität und der Bluttransfusion ist nur für SAVR bei ungematchten ($r_s = 0,148$, $p < 0,001$) und gematchten Patienten ($r_s = 0,205$, $p = 0,005$) signifikant positiv.

3.3.3 STS-Score-Morbidität

Der STS-Score überschätzt das ANV bei ungematchten und gematchten Patienten nach TAVI und SAVR. Insgesamt hatten die TAVI-Patienten postoperativ tatsächlich mehr ANV (9,1% vs. 4,5%, $p = 0,007$). Jedoch nach dem PSM weist SAVR mehr ANV auf (7,6% vs. 6,0%). Dies war aber nicht signifikant ($p > 0,05$). Die ROC-Analyse für ANV zeigt, dass der STS-Score ANV bei beiden Operationsverfahren gut vorhersagt. Allerdings ist die Diskriminierungsfähigkeit der ROC-Kurve bei SAVR höher im Vergleich zu TAVI (AUC 0,761 vs. 0,686). Die ROC-Kurve für ANV zeigt Abbildung 14 für TAVI und Abbildung 15 für SAVR.

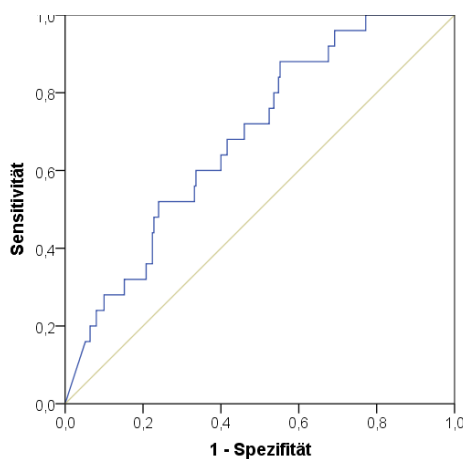


Abbildung 14: ROC-Kurve für STS-Score-Akutes Nierenversagen bei TAVI (AUC=0,686[0,589-0,782], $p=0,002$)

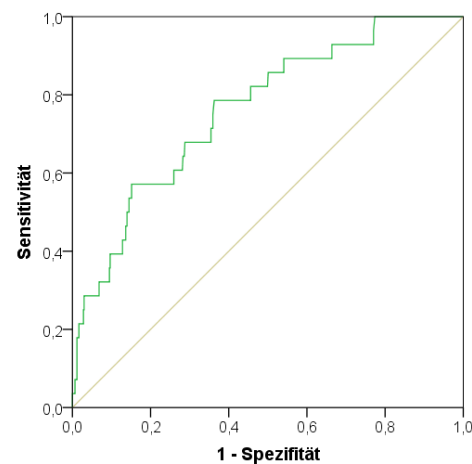


Abbildung 15: ROC-Kurve für STS-Score-Akutes Nierenversagen bei SAVR (AUC=0,761[0,673-0,850], $p < 0,001$)

Bei TAVI-Patienten ist postoperativ die Rate an Schlaganfällen sowohl bei den ungematchten (2,2% vs. 1,0%, $p=0,202$) als auch gemachten Patienten höher (2,7% vs. 0,5%, $p=0,215$) als bei Patienten nach SAVR, jedoch war dies nicht signifikant. Der STS-Score schätzt das Risiko für Schlaganfälle ebenfalls bei TAVI höher ein ($3,15\% \pm 1,5\%$ vs. $1,75\% \pm 1,3\%$, $p<0,001$), während die Vorhersagen bei SAVR besser sind. Die ROC-Analyse zeigt höhere Diskriminierungsfähigkeit für SAVR als für TAVI (AUC 0,723 vs. 0,615), jedoch sind die Unterschiede nicht signifikant (siehe Abbildung 16 und 17).

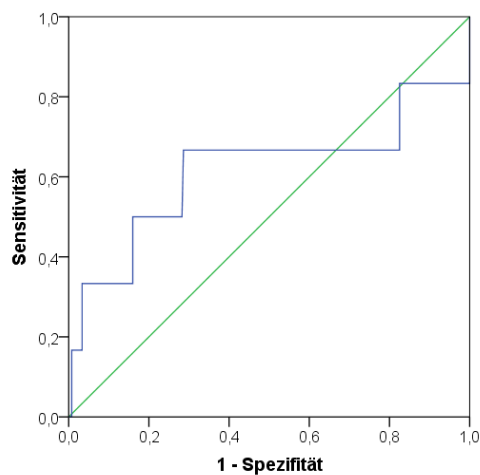


Abbildung 16: ROC-Kurve für STS-Score-Schlaganfall bei TAVI (AUC=0,615 [0,304-0,926], $p=0,336$)

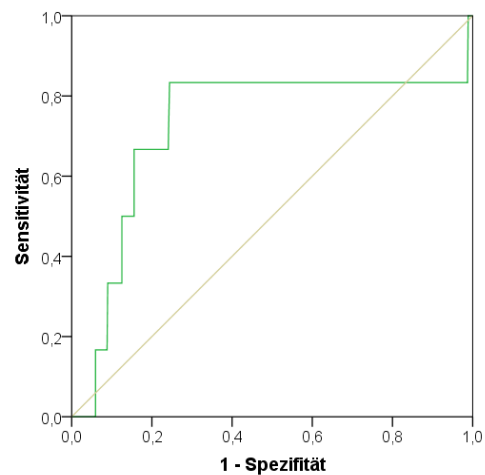


Abbildung 17: ROC-Kurve für STS-Score-Schlaganfall bei SAVR (AUC=0,723 [0,464-0,983], $p=0,059$)

Postoperativ erlitten keine der Patienten nach SAVR und TAVI an einer Wundinfektion. Der STS-Score überschätzt allerdings die tiefe Wundinfektion bei beiden Operationsverfahren sowohl vor als auch nach dem PSM, vor allem bei TAVI.

Größere Anzahl der Patienten aus der Gruppe der SAVR wurden sowohl vor (19,1% vs. 17,5%, $p=0,578$) als auch nach dem PSM (27,2% vs. 15,8%, $p=0,011$) länger als 24 Stunden beatmet im Vergleich zu Patienten nach der TAVI. Nach dem PSM waren die Unterschiede signifikant, aber vor dem PSM waren die Unterschiede trotz unterschiedlichen Risiko nicht signifikant. Der STS-Score überschätzt die Beatmung bei TAVI (27,02% \pm 16,0% vs. 17,5%). Bei der ROC-Analyse wird es deutlich, dass der STS-Score die postoperative Beatmung bei SAVR besser einschätzt. Die ROC-Kurve der SAVR hat eine höhere Diskriminierungsfähigkeit (AUC 0,675, $p<0,001$) als die ROC-Kurve der TAVI (AUC 0,563, $p=0,167$), welcher nicht signifikant ist. Die ROC-Kurve für Beatmung bei TAVI zeigt Abbildung 18 und für SAVR Abbildung 19.

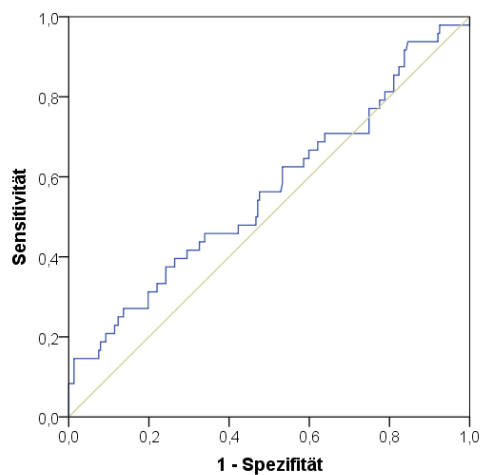


Abbildung 18: ROC-Kurve für STS-Score-Beatmung bei TAVI
(AUC=0,563 [0,469-0,658], $p=0,167$)

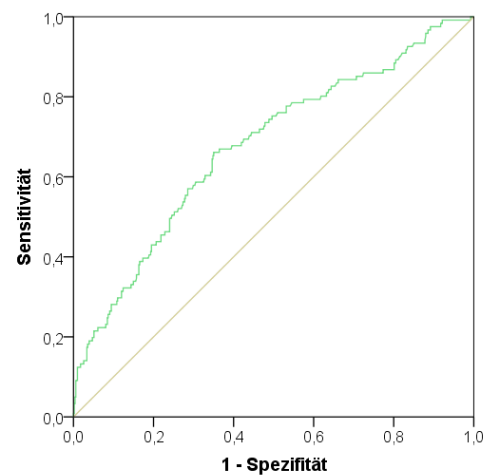


Abbildung 19: ROC-Kurve für STS-Score-Beatmung bei SAVR
(AUC=0,675 [0,620-0,730], $p<0,001$)

Eine Reoperation aufgrund von Blutungen, Perikardtamponaden oder Prothesendysfunktionen erfolgten häufiger sowohl bei den ungematchten (11,9% vs. 6,9%, $p=0,024$) als auch den gematchten Patienten (14,7% vs. 7,1%, $p=0,028$) mit einem SAVR als bei Patienten mit TAVI. Bei TAVI überschätzt der STS-Score die Reoperation (12,87% \pm 4,9% vs. 7,1%). Allerdings zeigt die ROC-Analyse, dass der STS-Score bei beiden Operationsverfahren die Reoperation sehr gut vorhersagt. Wobei ist die Diskriminierungsfähigkeit der ROC-Kurve bei TAVI höher (AUC 0,659, $p=0,020$) als bei SAVR (0,600, $p=0,005$). Die ROC-Kurve für Reoperation bei TAVI ist auf der Abbildung 20 und bei SAVR auf Abbildung 21 dargestellt.

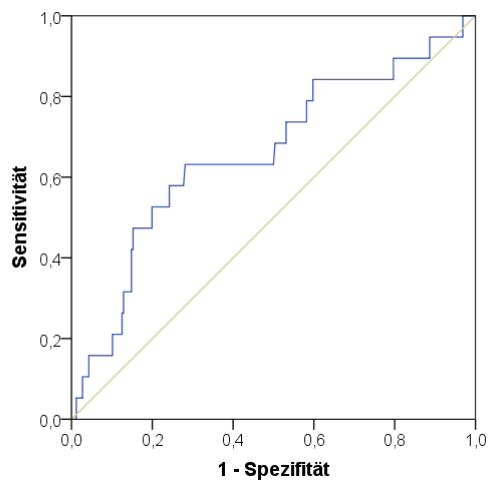


Abbildung 20: ROC-Kurve für STS-Score-Reoperation bei TAVI
(AUC=0,659 [0,522-0,797], $p=0,020$; KI)

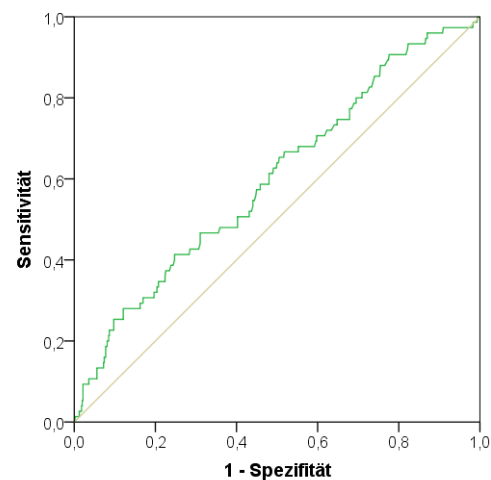


Abbildung 21: ROC-Kurve für STS-Score-Reoperation bei SAVR
(AUC=0,600 [0,531-0,669], $p=0,005$)

Bei beiden Operationsmethoden überwiegt der kürzere Krankenhausaufenthalt, wobei wie erwartet mehr TAVI-Patienten weniger als 14 Tage im Krankenhaus bleiben als Patienten bei SAVR (74,9% vs. 68,5%, $p<0,001$). Dementsprechend überwiegt der Anteil des Krankenhausaufenthalt über 14 Tagen bei SAVR-Patienten (38,6% vs. 19,0%, $p<0,001$). Der STS-Score unterschätzt bei beider Operationsverfahren die Länge des Krankenhausaufenthaltes.

Die Diskriminierungsfähigkeit der ROC-Kurve für kurze Krankenhausaufenthalt ist bei beiden Verfahren ausreichend hoch, allerdings bei TAVI etwas höher als SAVR (AUC 0,650 vs. 0,600). Die ROC-Kurve für kurze KH-Aufenthalt für TAVI zeigt die Abbildung 22 und für SAVR Abbildung 23.

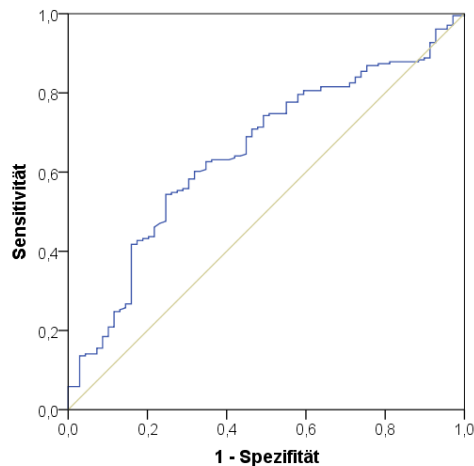


Abbildung 22: ROC-Kurve für STS-Score-KH-Aufenthalt kurz bei TAVI (AUC=0,650 [0,557-0,723], $p<0,001$)

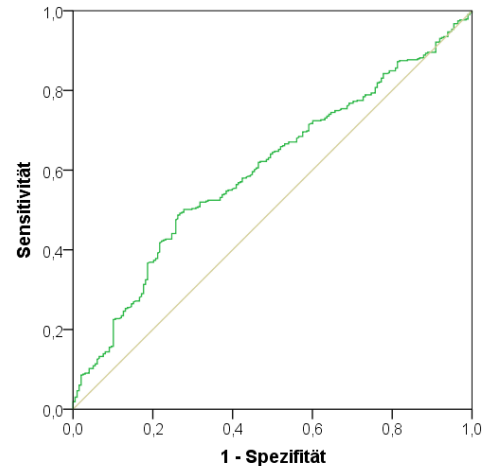


Abbildung 23: ROC-Kurve für STS-Score-KH-Aufenthalt kurz bei SAVR (AUC=0,600 [0,551-0,646], $p<0,001$)

Auch die Diskriminierungsfähigkeit für langen Krankenhausaufenthalt für beiden Verfahren ist ausreichend gut, jedoch bei TAVI besser (AUC 0,662 vs. 0,602). Die ROC-Kurve für lange KH-Aufenthalt für TAVI zeigt die Abbildung 24 und für SAVR Abbildung 25.

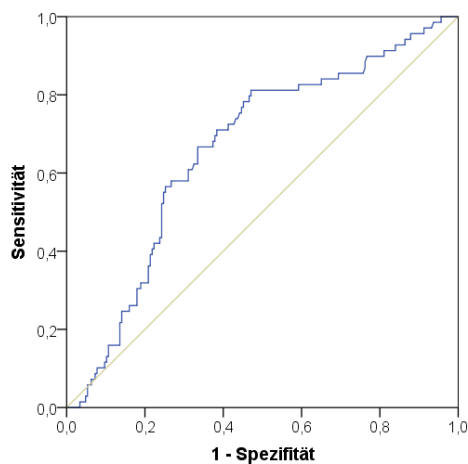


Abbildung 24: ROC-Kurve für STS-Score-KH-Aufenthalt lang bei TAVI (AUC=0,662 [0,589-0,734], $p<0,001$)

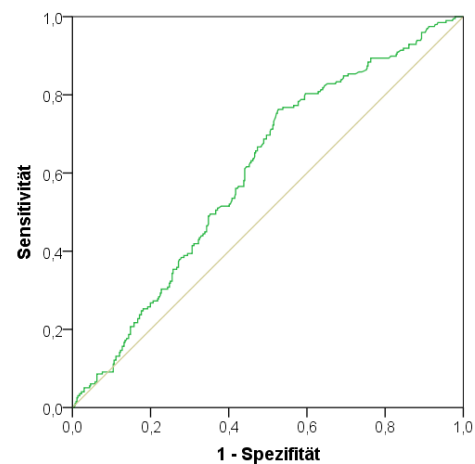


Abbildung 25: ROC-Kurve für STS-Score-KH-Aufenthalt lang bei SAVR (AUC=0,602 [0,556-0,648], $p<0,001$)

Tabelle 11 zeigt im Überblick die tatsächliche Morbidität gegenüber der STS-Score-Morbidität sowohl bei ungematchten und gematchten Patienten nach TAVI und SAVR.

Tabelle 31: Morbiditätsrisiko STS-Score im Vergleich zur tatsächlichen Morbidität bei ungematchten sowie gematchten Patienten nach TAVI und SAVR

Variablen	Alle Patienten			Ausgewählte Patienten nach PSM		
	TAVI (n=275)	SAVR (n=629)	p-Wert	TAVI (n=184)	SAVR (n=184)	p-Wert
STS- Score- Nierenversagen	15,52% ±22,8%	5,89% ±7%	p<0,001	11,71% ±17,5%	10,89% ±9,5%	p=0,576
Akutes Nierenversagen postop	9,1%	4,5%	p=0,007	6,0%	7,6%	p=0,670
STS-Score-Schlaganfall	3,15%±1, 5%	1,75% ±1,3%	p<0,001	2,98% ±1,49%	2,66% ±1,7%	p=0,049
Schlaganfall postop	2,2%	1,0%	p=0,202	2,7%	0,5%	p=0,215
STS-Score-Infektion	0,55% ±1,1%	0,30% ±0,29%	p<0,001	0,49% ±1,2%	0,39% ±0,3%	p=0,306
Wundinfektion postop	0,0%	0,0%	p<0,001	0,0%	0,0%	p<0,001
STS-Score-Beatmung	27,02% ±16,0%	15,15% ±14,6%	p<0,001	23,64% ±15,4%	27,66% ±18,3%	p=0,023
Beatmung postop	17,5%	19,1%	p=0,578	15,8%	27,2%	p=0,011
STS-Score-Reoperation	12,87% ±4,9%	8,73% ±4,5%	p<0,001	11,76% ±4,7%	12,32% ±5,4%	p=0,290
Reoperation postop	6,9%	11,9%	p=0,024	7,1%	14,7%	p=0,028
STS-Score-KH-Aufenthalt kurz	14,91% ±8,6%	33,74% ±15,3%	p<0,001	17,45% ±9,1%	18,09% ±10,7%	p=0,537
KH-Aufenthalt kurz postop	74,9%	68,5%	p=0,537	81,0%	61,4%	p<0,001
STS-Score-KH-Aufenthalt lang	20,14% ±12,8%	10,1% ±10,6%	p<0,001	17,13% ±12,0%	18,50% ±13,1%	p=0,294
KH-Aufenthalt lang postop	25,1%	31,5%	p=0,537	19,0%	38,6%	p<0,001

Die Abbildungen 26 und 27 zeigen die graphische Darstellung der Morbidität der TAVI und SAVR vor und nach dem PSM.

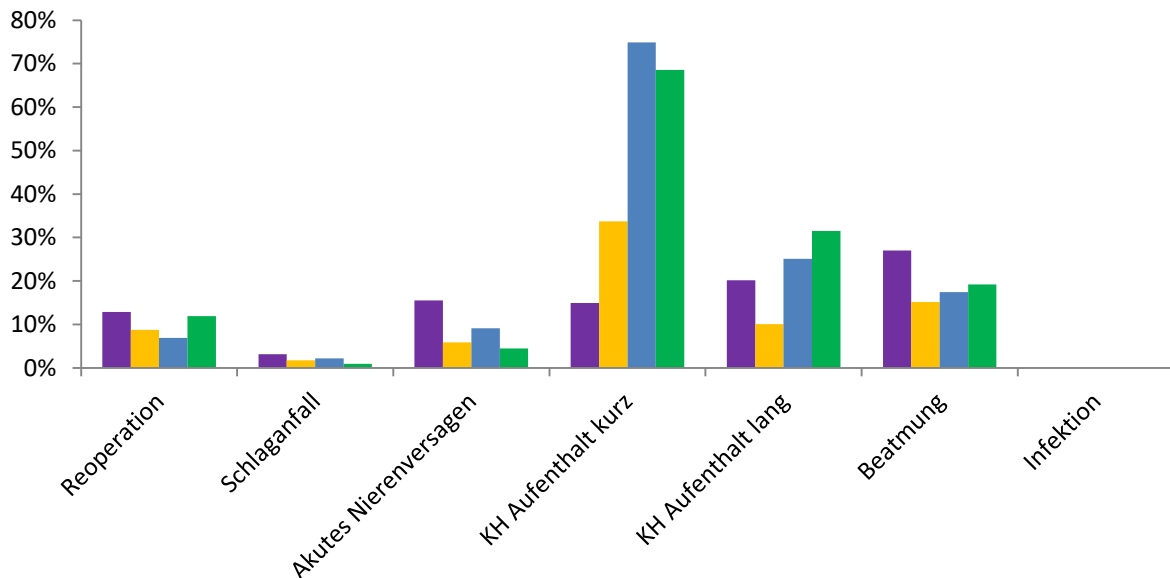


Abbildung 26: Darstellung der tatsächlichen Morbidität im Vergleich zum STS-Score-Morbiditätsrisiko bei TAVI und SAVR. STS-Score-Morbidität ist bei TAVI lila und bei SAVR ist orange. Tatsächliche Morbidität ist bei TAVI blau und bei SAVR grün.

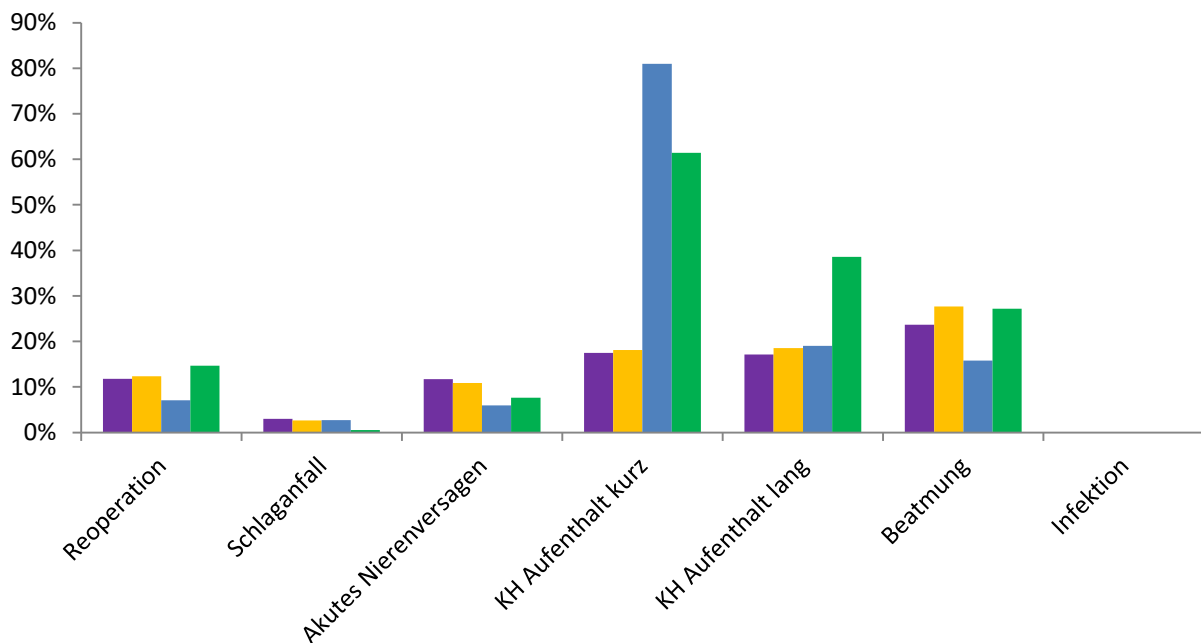


Abbildung 27: Die tatsächliche Morbidität im Vergleich zum STS-Score- Morbiditätsrisiko bei ausgewählten Patienten nach dem PSM bei TAVI und SAVR. STS-Score-Morbidität ist bei TAVI lila und bei SAVR ist orange. Tatsächliche Morbidität ist bei TAVI blau und bei SAVR grün.

4. Diskussion

4.1. Hintergrund der Arbeit

Die minimalinvasive Operationsmethode TAVI wurde für Patienten mit schwere AS entwickelt, die ein hohes Operationsrisiko aufweisen. Das Standardverfahren ist weiterhin der SAVR. Die PARTNER Trial-Studie zeigt, dass vor allem inoperable und Hochrisikopatienten eine Indikation für TAVI aufweisen (Smith et al. 2011, Leon et al. 2010). Mittlerweile ist die Indikationsstellung für TAVI Bestandteil von Leitlinien. Die endgültige Entscheidung für eine Operation treffen die Herzchirurgen und Kardiologen gemeinsam bei jedem Patienten individuell. Für inoperable Patienten mit eine Lebenserwartung von größer als einem Jahr (Vahanian et al. 2012a) und Hochrisikopatienten über 75 Jahre mit einem STS-Score größer als 10% und/ oder einem ES log größer als 20% (Leon et al. 2010) ist TAVI indiziert und sollte in einem Herzzentrum von Kardiologen und Herzchirurgen gemeinsam durchgeführt werden. Die Ein-Jahres-Ergebnisse des größten Aortenklappenregisters in Deutschland (GARY) haben gezeigt, dass TAVI für Hochrisikopatienten eine Therapiealternative zur konventionellen Operation (Mohr et al. 2014). Die genannten Risikoscores STS-Score und der ES log werden aus Vergabe von Punkten, die für einzelne Risikofaktoren gewichtet werden, berechnet. Diese sind für TAVI jedoch nicht validiert. Da TAVI in der Herzchirurgie zunehmend als Therapiealternative vor allem zunächst für Hochrisikopatienten durchgeführt wird, besteht die Notwendigkeit, die Risikoscores auch für diese Operationsmethode zu validieren. So zeigte die U.S. CoreValve High Risk-Studie zeigte eine geringere Ein-Jahres-Mortalität der TAVI im Vergleich zu SAVR (Adams et al. 2014).

Eine Grundfrage in der vorliegenden Studie war, wie man die Hochrisikopatienten identifizieren kann, für die TAVI einen Vorteil bringt. Bereits die PARTNER Trial-Studie zeigte sich, dass Patienten nach TAVI und SAVR ähnliche klinische Ergebnisse haben (Kapadia et al. 2015) und dass TAVI in dieser Analyse keinen eindeutigen Vorteil gegenüber dem SAVR aufwies (Adams et al. 2014). Unsere Studie erbrachte ähnliche Ergebnisse. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass TAVI sich als ein innovatives Verfahren gut etabliert hat, die Scores jedoch vor TAVI verwendet wurden, ohne dass zu deren Validierung hinreichende Studien vorlagen.

4.2 Diskussion der Methodik

Die vorgestellte Studie basiert auf retrospektiven Daten von über 900 Patienten aus einem universitären Herzzentrum, die lückenlos und detailliert erhoben wurden. Allerdings können die Daten aufgrund von unterschiedlicher Befundqualitäten in ihrer Aussagekräftigkeit eingeschränkt sein, obwohl gründlich Einsicht in jede Patientenakten vorgenommen wurde.

Zum Zeitpunkt der Analyse lagen keine entsprechenden Studien zur Scores zur Beurteilung des Risikos von TAVI vor. Aktuell aber existieren Studien mit größerer Patientendatensätze wie zum Beispiel die Auswertung des GARY-Registers (Mohr et al. 2014). Die beiden unterschiedlich großen Patientenpopulationen unsere Studie wiesen unterschiedliche Risikokonstellationen auf, was für die Wertigkeit der Arbeit eine Limitation sein könnte. Doch diese mögliche Limitation wurde durch die durchgeführte Propensity-Score-Matching so weit wie möglich nivelliert (D'Agostino 1998). Dabei wurden die Patienten anhand der STS-Score-Mortalität „risikogleich“ gemacht. Für den Caliper wurde 1% gewählt. Denn je kleiner dieser Abstand, desto ähnlicher sind die beiden Gruppen bezüglich des Risikoprofils bezüglich der ermittelten STS-Score-Mortalität, wobei die Patientenanzahl kleiner ausfällt als bei größerem Caliper, bei dem die abgestimmten Patienten nicht so gut vergleichbar wären. Dieses Matching ermöglichte einen besseren Vergleich (D'Agostino 1998) der Patientenpopulationen unsere Studie miteinander.

Trotz der nicht zu großer Stichprobe zeichnet sich eine Tendenz ab, da die durchgeführten Tests zu ähnlichen Ergebnissen führten.

4.3 Diskussion der erhobenen Basisdaten

Bei unserem Kollektiv handelt es sich um ein typisches TAVI Kollektiv mit Hochrisikopatienten, die im Vergleich zu SAVR älter sind und mehr Begleiterkrankungen aufweisen (Porzellanaorta 12,0% vs. 0,0%, KHK 62,9% vs. 24%, Herzvoroperationen 22,2% vs. 7,2%, kardialer Interventionen 33,1% vs. 8,6%, COPD 28,4% vs. 12,5%, extrakardialer Gefäßerkrankungen 62,2% vs. 20,8%). Diese Daten machen deutlich, warum die Patienten, die für eine TAVI in Frage kommen, als Hochrisikopatienten bezeichnet werden. Ebenfalls die höheren Risikoeinschätzungen der etablierten herzchirurgischen Risikoscores für TAVI bei unserer Untersuchung bestärken diese Aussage. TAVI weist sowohl einen höheren Wert des postulierten STS-Score-Mortalität ($9,92\% \pm 8,14\%$ vs. $4,24\% \pm 6,30\%$) wie auch der ES log-Mortalität ($30,38\% \pm 17,8\%$ vs. $8,92\% \pm 11,9\%$) auf. Auch nach dem PSM liegen die Risikoscores für TAVI höher als für SAVR, wobei der STS-Score-Mortalität der beiden Methoden fast identisch sind, da sie danach gematcht wurden. Jedoch die Überschätzung der ES log besonders für TAVI wird auch bei dieser Analyse nochmal deutlich.

Darüber hinaus haben die TAVI-Patienten einen niedrigeren BMI, was mit dem Alter der Patienten zusammenhängen könnte. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass diese Patienten mehr Mangelernährung aufweisen. Dazu gehört auch der Mangel an Eisen, der gleichzeitig die häufigste Ursache einer Anämie darstellt. Die vorgelgte Studie zeigt sowohl vor als auch nach der PSM bei TAVI - Patienten im Vergleich zu SAVR ein niedrigeres präoperatives Hämoglobin ($11,9 \text{ g/dl} \pm 1,7 \text{ g/dl}$ vs. $12,9 \text{ g/dl} \pm 2,0 \text{ g/dl}$, $p < 0,001$).

4.4 Diskussion der Mortalitätsvorhersage

4.4.1 Mortalitätsrisiko anhand des STS-Scores und des ES log

Wie erwartet war die 30-Tage-Sterblichkeit bei TAVI signifikant höher als bei SAVR (16% vs. 5,4%). Dennoch wäre davon auszugehen, dass die Mortalität der TAVI-Patienten viel höher liegen würde, wenn sie lediglich konservativ behandelt (Smith et al. 2011) oder gar keine Therapie erhalten würden (Ben-Dor et al. 2010a). Die Wirksamkeit der TAVI für inoperablen Patienten mit einer hochgradigen AS gegenüber medikamentösen Behandlung wurde bereits in der PARTNER-B-Studie gezeigt (Leon et al. 2010). Dagegen hat die PARTNER-A-Studie die Nichtunterlegenheit der TAVI für Hochrisikopatienten gegenüber dem SAVR bezüglich der Ein-Jahres-Mortalität (24,2% vs. 26,8%) gezeigt (Smith et al. 2011). TAVI kommt nur in einem Hochrisikokollektiv mit hohem Alter und mehreren Begleiterkrankungen zu Einsatz. Die STS-Score-Vorhersagen liegen auch für TAVI höher als für SAVR. In diesem Zusammenhang muss erwähnt werden, dass die Patienten unserer Studie in den Anfangsjahren (2008-2012) operiert wurden, wo TAVI neu entwickelt bzw. neu in der Klinik etabliert wurde. Es wurde belegt, dass mit wachsenden Erfahrungen der Herzchirurgen und Kardiologen, besserer Technik und bessere Auswahl der Patienten die Prognose und die Sicherheit bei TAVI verbessert werden (Leon und Nikolsky 2010, Sabate et al. 2013). Ähnliche Ergebnisse wurden in der Studie von Lichtenstein gezeigt, bei dem die Patienten am Ende der Beobachtungszeit ein besseres Outcome gezeigt haben als die am Anfang der Beobachtungszeit der Studie (Lichtenstein et al. 2014). Ein weiterer Grund für die höhere Mortalität bei TAVI können die Zusammenfassung von TF-TAVI und TA-TAVI in unsere Untersuchung sein. Denn in einer anderen Studie, welche nur TA-TAVI mit SAVR vergleicht, war die 30-Tage-Mortalität (8,4% vs. 10,8%) der TAVI nach einer PSM niedriger (Holzhey et al. 2012).

Risikogleiche Patienten mit TAVI sollten auch ein besseres Ergebnis haben. Dies ist aber in unsere Studie nicht der Fall. Die Patienten, die nach dem PSM risikogleich gemacht wurden hatten nach beiden Operationsverfahren gleich hohe Mortalität (12,0% vs. 12,0%). Auch bei den Ein-Jahres-Ergebnissen des GARY-Registers gab es keine Unterschiede bei gleichem Risiko (Mohr et al. 2014). Andere Studien zeigen ebenfalls keinen signifikanten Unterschied bei beiden Operationsmethoden bezüglich der 30-Tage-Mortalität (TAVI 7,3% vs. SAVR 8,6%) nach einer PSM (Conradi et al. 2012, Fusari et al. 2012).

Hier muss bedacht werden, dass der Beobachtungszeitraum von 30 Tagen postoperativ sehr kurz war. Auch nach 30 Tagen versterben Patienten durch die anderen Grundkrankheiten und Folgen des chirurgischen Eingriffs, sodass hier nicht gesagt werden kann, ob die Mortalität nach einem Jahr immer noch gleich wäre für beide Verfahren.

Aktuelle Untersuchungen zeigen, dass Hochrisikopatienten nach einer TAVI insgesamt eine geringe Ein-Jahres-Mortalität haben als nach einer SAVR (Fusari et al. 2012, Adams et al. 2014), wobei die SAVR-Patienten eine höhere Inzidenz an kardialen Todesfällen aufweisen, während die TAVI Patienten meist an Folgen von Begleiterkrankungen und hohem Alter versterben (Fusari et al. 2012). Neben der alleinigen Mortalität ist die Lebensqualität besonders für die TAVI-Patienten wichtig. Dies wurde in unserer Studie nicht untersucht, jedoch belegen andere Studien, dass Patienten nach TAVI eine akzeptable Lebensqualität und einen verbesserten Gesundheitszustand erreichen (Bouleti et al. 2015, Elmalem et al. 2014). Zusätzlich erholen sich diese Patienten postoperativ schneller als Patienten nach einer SAVR (Conradi et al. 2012).

Der ES log überschätzt auch nach der PSM die Mortalität bei TAVI noch stark. Das zeigt, dass auch dieser Score nicht optimal das Risiko für diese Patientengruppe abbilden kann und die hier untersuchten Einflussgrößen für die TAVI Gruppe nicht aussagekräftig genug sind.

Diese Studie zeigt durch viele Tests, dass der STS-Score besser die postoperative Mortalität vorhersagt als der ES log. Ähnliche Studien ergaben vergleichbare Resultate (Wendt et al. 2009, Wang et al. 2014, Dewey et al. 2008). Denn der STS-Score wurde später entwickelt und berücksichtigt mehr klinische Variablen als der ES log. Die dem STS-Score zugrunde liegende Datenbank ist aktueller als die log ES und berücksichtigt die technischen Fortschritte bei der Operation selbst und der postoperativen Intensivmedizin.

Entsprechend liegen die Mortalitätseinschätzungen der Risikoscores bei SAVR näher an der tatsächlichen Mortalität als bei TAVI. Während die Mortalitätsvorhersagen der Risikoscores bei SAVR sich minimal von der tatsächlichen Sterblichkeit unterscheiden, sind die Unterschiede bei TAVI sehr groß. Dies wird vor allem bei der ROC-Analyse deutlich, bei dem die Diskriminierungsfähigkeit bei SAVR sowohl für STS-Score als auch für ES log höher ist als die für TAVI. Die höhere Spezifität und Sensitivität der Scores für SAVR bestätigen diese Aussagen ebenfalls.

Die Entstehung der Missverhältnisse bei TAVI können damit erklärt werden, dass die etablierten Risikoscores nicht für TAVI adjustiert sind, da sie ursprünglich für Patienten mit offen-chirurgischen Herzoperationen entwickelt wurden (Vanhuyse et al. 2013). Das zeigt deutlich, dass es notwendig ist, Einflussfaktoren zu finden, die zu einer besseren Identifizierung von Hochrisikopatienten beitragen könnten. Zum Beispiel, berücksichtigen die herzchirurgischen Risikoscores die Gebrechlichkeit und Behinderung der älteren Patienten nicht, die für die Prognose eine Rolle spielen (Afilalo et al. 2012, Seiffert et al. 2014b). In der Zukunft sind weitere Studien nötig, die andere Einflussgrößen für das Mortalitätsrisiko speziell für die TAVI-Gruppe identifizieren müssen, damit auf deren Grundlage bessere Scores entwickelt werden können wie z.B. die in der Folge diskutierte Evaluation des präoperativen Hämoglobins.

4.4.2 Relevanz des Hämoglobins für die Prognose

Die TAVI-Patienten sind nicht nur älter, sondern sie weisen auch mehr an kardialen Interventionen (34,2% vs. 15,2%) und Operationen (22,3% vs. 14,6%) auf, welche mit einer Anämie-Prävalenz stark verbunden sind (Beattie et al. 2009, Kretschmer et al. 2008). Das erniedrigte Hämoglobin ist ein Risikoprädiktor bei orthopädischen (Lasocki et al. 2015) und neurochirurgischen Operationen (Bydon et al. 2014) sowie bei Patienten mit Herzkreislauferkrankungen mit kardialen Operationen (Beattie et al. 2009).

In unsere Studie hatten insgesamt mehr TAVI-Patienten ein erniedrigtes Hb als die SAVR-Patienten. Jedoch von den verstorbenen Patienten sowohl nach TAVI als auch nach SAVR hatten die meisten einen erniedrigten Hb aufgewiesen. Der Zusammenhang zwischen präoperativ erniedrigtem Hb und der 30-Tage-Mortalität war in der TAVI- Gruppe jedoch nicht signifikant sichtbar, sowohl bei den ungematchten als auch den gematchten Patienten. Auch Nuis et al. Unterstützen mit vergleichbarer Ergebnisse diese Aussage. Sie führten eine multivariable Analyse durch, bei dem gezeigt werden konnte, dass niedrige Hb-Werte mit der 30-Tage-Mortalität nicht assoziiert sind (Nuis et al. 2013). Einen Erklärungsansatz dafür kann in der relativ kurzen Nachbobotungszeit von 30 Tagen liegen, da in der Studie zwischen niedrigem Hb und Ein-Jahres-Mortalität bei TAVI ein signifikanter Zusammenhang bestand (Nuis et al. 2013). Eine weitere Erklärungsmöglichkeit ist in der operativen Technik selbst zu suchen. TAVI ist eine minimalinvasive Operationsmethode, bei der der Blutverlust in der Regel geringer ausfällt als bei SAVR, bei dem das Operationstrauma viel größer ist. Das erklärt auch, warum in unserer Untersuchung die SAVR- Patienten einen höheren Bedarf an Bluttransfusionen aufwiesen. Daher ist es gut nachvollziehbar, dass der niedrigere Hb-Wert einen signifikanten Einfluss auf die 30-Tage-Mortalität hat, wie die Analysen unserer Studie. Ebenfalls zeigte die Studie von Elmistekawy et al. eine signifikant höhere Mortalität und Morbidität für SAVR bei einer niedrigeren präoperativen Hb-Werten (Elmistekawy et al. 2013).

In diesem Zusammenhang konnte weiterhin gezeigt werden, dass ein niedriges Hb präoperativ tendenziell mit einem höheren STS-Score und ES log bei SAVR und bei TAVI assoziiert ist. Allerdings konnte dies nur bei der SAVR mit ausreichender Signifikanz gezeigt werden.

Betrachtet man die Abbildung 12 im Vergleich zu 13, wird es deutlich, dass nicht nur der STS-Score und ES log bei SAVR bessere Diskriminierungsfähigkeit haben, sondern auch das präoperative Hb. Damit können der STS-Score, ES log und das Hb die 30-Tage-Mortalität bei SAVR besser vorhersagen im Vergleich bei TAVI.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass ein präoperativ erniedrigtes Hb weder direkt noch indirekt Einfluss auf die Prognose der Patienten nach TAVI hat, während es für SAVR einen signifikanten Risikoprädiktor darstellt. Daher soll das Hb bei offen chirurgischen Herzoperationen immer bei der präoperativen Risikoabschätzung berücksichtigt werden.

Die Resultate der vorliegenden Studie sind auch für die Behandlung von Zeugen Jehovas relevant, die aus religiöser Überzeugung eine Transfusion mit Blut und Blutprodukte ablehnen (Kahle und Dietrich 1996). Die nicht signifikant erhöhte Mortalität bei erniedrigtem Hämoglobin bedeutet für diese Patienten, dass eine TAVI eine sinnvolle Alternative zum SAVR darstellen könnte (Binder et al. 2014). Eine TAVI wurde vor diesem Hintergrund als alternative Eingriffsmethode bereits bei zwei Zeugen Jehovas erfolgreich durchgeführt (Buz et al. 2012).

4.4.2.1 Einfluss der Bluttransfusion auf das Outcome

Laut den Ergebnissen der vorliegenden Studie haben Patienten mit SAVR nicht nur einen höheren Bedarf an Bluttransfusionen perioperativ (49,5% vs. 32,6%), sondern auch mit zunehmender Anzahl von Bluttransfusionen eine signifikant höhere 30-Tage-Mortalität ($r_s=0,205$, $p=0,005$). Im Gegensatz dazu ist der Zusammenhang bei TAVI nicht signifikant, sowohl bei ungematchten als auch gematchten Patienten, wobei 50% der verstorbenen Patienten Bluttransfusion erhielten. Andere Untersuchungen zeigen, dass TAVI-Patienten auch in Abwesenheit von Blutungen oder anderen Operationskomplikationen Bluttransfusionen erhielten (Seiffert et al. 2014a), was im Gegensatz zu unseren Ergebnissen mit einer höheren Mortalität nach 30 Tagen (Nuis et al. 2013, Escarcega et al. 2015) aber auch nach einem Jahr (Escarcega et al. 2015, Tchetché et al. 2012) sowie mit akutem Nierenversagen als auch einer höheren Rate an Schlaganfällen (Tchetché et al. 2012) assoziiert sein kann.

4.5 Diskussion der Morbiditätsvorhersage

TAVI und SAVR sind zwei unterschiedliche Verfahren, dementsprechend wird analysiert, ob es auch Unterschiede an den Morbiditäten gibt. Beide Operationsverfahren weisen verschiedene Komplikationen auf. Patienten nach SAVR bleiben länger auf der ITS ($3,27 \pm 5,5$ Tage vs. $2,99 \pm 5,7$ Tage), da sie länger beatmet (19,1% vs. 17,5%) werden oder häufiger Kreislaufunterstützung (41,0% vs. 33,4%) benötigen, wie auch eine Untersuchung von 2013 bereits gezeigt hat (Wilbring et al. 2013). In dieser Studie wurden Patienten nach SAVR aufgrund intraoperativer oder postoperativer Komplikationen häufiger erneut operiert (11,9% vs. 6,9%) wie auch nach dem PSM bestätigt wurde (14,7% vs. 7,1%), was einen längeren Krankenhausaufenthalt von mehr als 14 Tagen notwendig machte ($14,4 \pm 8,6$ Tage vs. $12,1 \pm 7,9$ Tage). Im Vergleich zum SAVR haben TAVI-Patienten einen kürzeren Krankenhausaufenthalt. Dies wird bei Anwendung des STS-Scores unterschätzt. Insgesamt zeigt die ROC-Analyse aber gute Diskriminierungsfähigkeit für Krankenhausaufenthalt bei TAVI und SAVR. Eine aktuelle Studie führt dazu als mögliche Gründe die hämodynamische Stabilität sowie einen geringeren Auftritt von Delirium bei TAVI-Patienten trotz ihrer Multimorbidität an (Adrie et al. 2015). Während SAVR nur in Vollnarkose möglich ist, kann TAVI auch in tiefer Sedierung durchgeführt werden (Vavuranakis et al. 2010, Lapp und Krakau 2014).

Die Notwendigkeit zur postoperativen Implantation eines Herzschrittmachers besteht bei TAVI-Patienten sowohl vor (17,1% vs. 9,7%) als auch nach dem PSM häufiger (16,3% vs. 14,7%). Ähnliche Resultate liefern die Untersuchungen von Holzhey et al. nach einer Anwendung des Propensity-Score-Matching (15% vs. 6%, $p=0,017$) (Holzhey et al. 2012).

Andererseits zeigt die vorliegende Studie, dass Patienten nach TAVI postoperativ häufiger an einem ANV leiden als nach SAVR. Dieses Ergebnis ist nicht überraschend, da diese Patienten während der Prozedur Kontrastmittel zur angiographischen Darstellung appliziert bekommen. Besonders beim TF-TAVI ist das der Fall (10,2% vs. 7,4%, $p=0,522$). Bei TA-TAVI ist die Kontrastmittelapplikation geringer, da zusätzlich ein transösophageales Echo eingesetzt wird. Deswegen ist bei der TA-TAVI die Rate an ANV generell geringer (Ferrari und von Segesser 2010). Zusätzlich zeigen andere Studien, dass ANV nach TAVI eine häufige Komplikation ist und Einfluss auf die Prognose der Patienten hat (Bagur et al. 2010, Barbanti et al. 2014, Holzhey et al. 2012).

Nach der PSM in unsere Studie zeigte sich eine etwas höhere Rate an ANV bei den gematchten Patienten nach SAVR (6,0% vs. 7,6%), was aber nicht signifikant war ($p>0,05$). Der häufige Einsatz von transösophagealem Echo und die relativ geringen Kontrastmittelmengen im Hybridlabor könnten dafür ausschlaggebend sein. Der STS-Score überschätzt ANV besonders bei TAVI, jedoch zeigt unsere ROC-Analyse eine gute Diskriminierungsfähigkeit sowohl für TAVI ($AUC=0,686$) als auch für SAVR ($AUC=0,761$).

Die Rate an klinisch relevanten Schlaganfällen war ebenfalls bei den TAVI-Patienten etwas höher. Trotz dieser Häufigkeit, waren es nur wenige Patienten (6), die einen Schlaganfall erlitten. Das wird besonders an der ROC-Kurve auf der Abbildung 16 deutlich. Bereits die PARTNER-Studie zeigt 2010 (5.0% vs. 1.1%, $P=0.06$) (Leon et al. 2010) und 2011 (3,8% vs. 2,1%, $p=0,20$), dass Schlaganfälle häufiger bei TAVI vorkommen im Vergleich zum SAVR (Smith et al. 2011). Dieses Ergebnis wurde auch nach dem PSM bestätigt. Aktuelle Studien zeigen teilweise ein nicht erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall nach TAVI (Adams et al. 2014). Dies könnte mit dem technischen Fortschritt und der zunehmenden Erfahrung verbunden sein. Das könnte auch ein Erklärungsgrund für die Überschätzung des Schlaganfalls durch den STS-Score sein. Darüber hinaus zeigt die ROC-Kurve für Schlaganfall bei TAVI keine starke Diskriminierungsfähigkeit. Im Gegensatz dazu ermöglicht der Score bei SAVR eine relativ gute Vorhersage für das Auftreten eines Schlaganfalls postoperativ, was sich auch in der besseren Diskriminierungsfähigkeit in der ROC-Kurve widerspiegelt, obwohl hier keine Signifikanz nachzuweisen war.

Keiner der Patienten hat eine tiefe Wundinfektion erlitten. Der STS-Score überschätzte aber für beide Verfahren die Infektionsrate, besonders bei TAVI. Das zeigt auch, dass der Score für TAVI eher ungeeignet ist bzw. nicht primär entwickelt wurde.

Der STS-Score überschätzt die Beatmung bei TAVI, macht aber gute Vorhersagen bei SAVR besonders nach dem PSM ($27,66\% \pm 18,3\%$ vs. 27,2%) möglich. Das wird auch durch die bessere Diskriminierungsfähigkeit der ROC-Kurve bei SAVR ($AUC=0,675$) bestärkt, wie es auf der Abbildung 19 im Vergleich zu der ROC-Kurve der TAVI ($AUC=0,563$) auf der Abbildung 18 illustriert ist.

Der STS-Score überschätzt ebenfalls die Rate der Reoperation nach TAVI, unterschätzt sie aber auch in geringerem Ausmaß für SAVR sowohl vor als auch nach dem PSM signifikant. Die ROC-Analyse verdeutlicht eine sehr gute Vorhersagewahrscheinlichkeit der Reoperation für beide Verfahren.

Die Resultate unserer Studie werden durch die Publikation von Lichtenstein et al. bekräftigt, welche eine insgesamt niedrigere beobachtete Morbidität als von dem STS-Score bei TAVI-Patienten vorhersagt belegt (Lichtenstein et al. 2014).

Insgesamt korrelieren die STS-Score-Morbiditätsvorhersagen bei SAVR besser mit den beobachteten Raten als bei der Beurteilung von TAVI- Patienten.

Daher sollte dieser Score, welcher ursprünglich für SAVR-Patienten entwickelt wurde, zur Morbiditätseinschätzung der Hochrisikopatienten mit TAVI nur mit Einschränkung angewendet werden. Der STS- Score ist für offen chirurgische Eingriffe zumeist an jüngeren und weniger kranken Patienten entwickelt und validiert worden. Es müssen daher speziell für TAVI- Patienten dem Patientenkollektiv und dem minimalinvasiven Eingriffe angepasste Risikoscores entwickelt werden, um aussagekräftige Vorhersagen erreichen zu können.

5. Schlussfolgerungen

TAVI ermöglicht Hochrisikopatienten mit schwerer AS eine minimalinvasive Therapiemöglichkeit als Alternative zum offenen SAVR Eingriff unter Einsatz der Herzlungenmaschine. Die Auswahl dieser Patienten richtet sich nach ihrem Risiko, welches mit etablierten Risikoscores abgeschätzt werden kann. Allerdings sind auch andere Risikofaktoren für die Auswahl der für eine TAVI geeigneten Patienten relevant, die nicht in diesen Risikoscores abgebildet werden. Im Rahmen dieser Studie wurden die Risikoeinschätzungen der Scores und das präoperative Hämoglobin vor dem Eingriff von Patienten nach TAVI gegenüber den Ergebnissen nach SAVR analysiert und folgende Schlussfolgerungen gezogen:

1. Der STS-Score schätzt die Mortalität nach TAVI und SAVR besser ein als der ES log, obwohl der STS-Score die Mortalität bei TAVI systematisch unterschätzt. Insgesamt sind die Mortalitätsvorhersagen des STS-Score bei SAVR exakter als bei TAVI
2. Ein niedriger präoperativer Hämoglobin-Wert ist nicht mit einer schlechteren Prognose nach TAVI assoziiert, weist aber eine signifikante Korrelation zur 30-Tage-Mortalität nach SAVR auf.
3. Der STS-Score ist besser für die Morbiditätsvorhersage bei SAVR als bei TAVI geeignet.

6. Ausblick in die Zukunft

Minimalinvasive TAVI gilt als Alternative bei der Behandlung von Hochrisikopatienten mit schwerer AS mit steigenden Eingriffszahlen im Vergleich zu SAVR. Dieses Verfahren kann auch bei Patienten mit mittleren und niedrigen Risiko eine mögliche Alternative sein. Für Hochrisikopatienten ist bis jetzt kein Vorteil der TAVI gegenüber dem SAVR nachgewiesen (Smith et al. 2011) und ist deutlich teurer. Allerdings fehlen Langzeitergebnisse.

Die möglichen Vorteile der TAVI bei Patienten mit schwerer AS, die ein mittleres Risiko aufweisen, wurden nicht untersucht. Deswegen sind Studien nötig, welche die Anwendbarkeit und Vorteile der TAVI für Patienten mit mittlerem oder niedrigem Risiko untersuchen (Cribier et al. 2014). Aktuell läuft die internationale klinische Studie „SURTAVI“. Diese Studie umfasst 2000 Patienten mit schwerer AS und mittlerem Risiko, die auf Sicherheit und Wirksamkeit der TAVI mit CoreValve im Vergleich zur konventionellen Operation untersucht (Raheem und Popma 2012). Die „SURTAVI“-Studie könnte TAVI eine neue Bedeutung in der Zukunft geben (Gutsche et al. 2015).

Des Weiteren kann die Durchführbarkeit der TAVI in Lokalanästhesie (LA) am schlagenden Herz für die Zukunft bedeutend sein. Motloch hat in einer kleinen Studie (n=74) gezeigt, dass TF-TAVI mit LA genauso sicher und effektiv durchgeführt werden kann wie TF-TAVI in Allgemeinnarkose (Motloch et al. 2012). Zusätzlich wurde in der genannten Studie wurde gezeigt, dass die Dauer des Eingriffs mit LA kürzer, die Arbeitskosten geringer sowie die Mobilisation der Patienten nach TAVI nach Eingriff in LA früher möglich ist (Motloch et al. 2012).

Darüber hinaus kann der Transkatheter-Klappenersatz ebenfalls bei anderen Herzklappen angewendet werden. Mitralklappen-insuffizienz (MI) ist die zweithäufigste Herzklappenerkrankung (Salerno et al. 2014). Die Mitralklappenoperation zum Ersatz oder Rekonstruktion gilt derzeit als Therapie der Wahl darstellt. Allerdings ist diese Therapie aufgrund hoher Operationsrisiken bei vielen Patienten mit schwerer MI nur bedingt durchführbar (Cheung et al. 2014, Salerno et al. 2014). Daher ist die MI auch ein Ziel für die interventionelle Kardiologie. Seit wenigen Jahren gilt die perkutane Mitralklappenrekonstruktion mit dem Mitraclip als vielversprechende Alternative zum operativen Verfahren (Salerno et al. 2014). Eine Transkatheterimplantation eines Mitralklappenstents (sog. Lutter-Stent) wurde das erste Mal 2013 trotz technischer

Herausforderung erfolgreich bei zwei Patienten mit schwerer Mitralklappeninsuffizienz realisiert (Lutter et al. 2014).

Der Transkatheter-Mitralklappenersatz (TMVR) wird wahrscheinlich in der Zukunft zunehmend zur Behandlung einer schweren MI (Anyanwu und Adams 2014) besonders bei Hochrisikopatienten herangezogen werden (Cheung et al. 2014).

Auch ein perkutaner Trikuspidalklappenersatz würde inoperable Patienten mit Trikuspidalklappenerkrankungen eine Therapiemöglichkeit bieten (Ribichini et al. 2013). In eine kleinen Studie wurde die Transkatheter-Klappenimplantation der Trikuspidalklappe als Alternative zur Operation bei fünf Hochrisikopatienten erfolgreich durchgeführt, jedoch sind größere Studien erforderlich, um den langfristigen Nutzen des Verfahrens für dieser Herzklappe beurteilen zu können (Tzifa et al. 2014).

7. Literatur- und Quellenverzeichnis

- Abdel-Wahab M, Mehilli J, Frerker C, Neumann FJ, Kurz T, Tolg R, Zachow D, Guerra E, Massberg S, Schafer U, El-Mawardy M, Richardt G, investigators C. 2014. Comparison of balloon-expandable vs self-expandable valves in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: the CHOICE randomized clinical trial. *JAMA*, 311 (15):1503-1514.
- Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, Gleason TG, Buchbinder M, Hermiller J, Jr., Kleiman NS, Chetcuti S, Heiser J, Merhi W, Zorn G, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Conte J, Maini B, Mumtaz M, Chenoweth S, Oh JK, Investigators USCC. 2014. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*, 370 (19):1790-1798.
- Adrie C, Parlato M, Salmi L, Adib-Conquy M, Bical O, Deleuze P, Fitting C, Cavaillon JM, Monchi M. 2015. Bacterial translocation and plasma cytokines during transcatheter and open-heart aortic valve implantation. *Shock*, 43 (1):62-67.
- Afilalo J, Mottillo S, Eisenberg MJ, Alexander KP, Noiseux N, Perrault LP, Morin JF, Langlois Y, Ohayon SM, Monette J, Boivin JF, Shahian DM, Bergman H. 2012. Addition of frailty and disability to cardiac surgery risk scores identifies elderly patients at high risk of mortality or major morbidity. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 5 (2):222-228.
- Amrane H, Porta F, van Boven AJ, Boonstra PW, Hofma SH, Head SJ, Kappetein AP. 2014. Transcatheter aortic valve implantation using a direct aortic approach: a single-centre Heart Team experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*.
- Andersen HR, Knudsen LL, Hasenkam JM. 1992. Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs. *Eur Heart J*, 13 (5):704-708.
- Anderson RP. 1994. First publications from the Society of Thoracic Surgeons National Database. *Ann Thorac Surg*, 57 (1):6-7.
- Anyanwu AC, Adams DH. 2014. Transcatheter mitral valve replacement: the next revolution? *J Am Coll Cardiol*, 64 (17):1820-1824.
- Arangalage D, Cimadevilla C, Alkhoder S, Chiampan A, Himbert D, Brochet E, Iung B, Nataf P, Depoix JP, Vahanian A, Messika-Zeitoun D. 2014. Agreement between the new EuroSCORE II, the Logistic EuroSCORE and the Society of Thoracic Surgeons score: Implications for transcatheter aortic valve implantation. *Arch Cardiovasc Dis*, 107 (6-7):353-360.
- Arastéh K. 2013. *Innere Medizin*. 3., überarb. Aufl. Aufl. Stuttgart: Thieme.
- Arnaiz-Garcia ME, Gonzalez-Santos JM, Lopez-Rodriguez J, Dalmau-Sorli MJ, Bueno-Codoner M, Arevalo-Abascal A. 2014. Survival after major cardiac surgery: performance and comparison of predictive ability of EuroSCORE II and logistic EuroSCORE in a sample of Mediterranean population. *Thorac Cardiovasc Surg*, 62 (4):298-306; discussion 306-297.
- Bagur R, Webb JG, Nietlispach F, Dumont E, De Laroche R, Doyle D, Masson JB, Gutierrez MJ, Clavel MA, Bertrand OF, Pibarot P, Rodes-Cabau J. 2010. Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: predictive factors, prognostic value, and comparison with surgical aortic valve replacement. *Eur Heart J*, 31 (7):865-874.
- Bailey CP, Redondo Ramirez HP, Larzelere HB. 1952. Surgical treatment of aortic stenosis. *J Am Med Assoc*, 150 (17):1647-1652.

- Barbanti M, Latib A, Sgroi C, Fiorina C, De Carlo M, Bedogni F, De Marco F, Ettori F, Petronio AS, Colombo A, Testa L, Klugmann S, Poli A, Maffeo D, Maisano F, Aruta P, Gulino S, Giarratana A, Patane M, Cannata S, Imme S, Mangoni L, Rossi A, Tamburino C. 2014. Acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation with self-expanding CoreValve prosthesis: results from a large multicentre Italian research project. *EuroIntervention*, 10 (1):133-140.
- Basalyk CM. 2009. Aortenstenose im fortgeschrittenen Lebensalter: Analyse von operativen Therapieempfehlungen.
- Beattie WS, Karkouti K, Wijeyesundera DN, Tait G. 2009. Risk associated with preoperative anemia in noncardiac surgery: a single-center cohort study. *Anesthesiology*, 110 (3):574-581.
- Ben-Dor I, Pichard AD, Satler LF, Goldstein SA, Syed AI, Gaglia MA, Jr., Weissman G, Maluenda G, Gonzalez MA, Wakabayashi K, Collins SD, Torguson R, Okubagzi P, Xue Z, Kent KM, Lindsay J, Waksman R. 2010a. Complications and outcome of balloon aortic valvuloplasty in high-risk or inoperable patients. *JACC Cardiovasc Interv*, 3 (11):1150-1156.
- Ben-Dor I, Pichard AD, Gonzalez MA, Weissman G, Li Y, Goldstein SA, Okubagzi P, Syed AI, Maluenda G, Collins SD, Delhaye C, Wakabayashi K, Gaglia MA, Jr., Torguson R, Xue Z, Satler LF, Suddath WO, Kent KM, Lindsay J, Waksman R. 2010b. Correlates and causes of death in patients with severe symptomatic aortic stenosis who are not eligible to participate in a clinical trial of transcatheter aortic valve implantation. *Circulation*, 122 (11 Suppl):S37-42.
- Bhatti F, Grayson AD, Grotte G, Fabri BM, Au J, Jones M, Bridgewater B, North West Quality Improvement Programme in Cardiac I. 2006. The logistic EuroSCORE in cardiac surgery: how well does it predict operative risk? *Heart*, 92 (12):1817-1820.
- Binder RK, Webb JG. 2012. TAVI: from home-made prosthesis to global interventional phenomenon. *Heart*, 98 Suppl 4:iv30-36.
- Binder RK, Barbanti M, Ye J, Toggweiler S, Tan J, Freeman M, Cheung A, Wood DA, Webb JG. 2014. Blood loss and transfusion rates associated with transcatheter aortic valve replacement: recommendations for patients who refuse blood transfusion. *Catheter Cardiovasc Interv*, 83 (6):E221-226.
- Boethig D, Jenkins KJ, Hecker H, Thies WR, Breymann T. 2004. The RACHS-1 risk categories reflect mortality and length of hospital stay in a large German pediatric cardiac surgery population. *Eur J Cardiothorac Surg*, 26 (1):12-17.
- Bohm JO, Botha CA, Horke A, Hemmer W, Roser D, Blumenstock G, Uhlemann F, Rein JG. 2006. Is the Ross operation still an acceptable option in children and adolescents? *Ann Thorac Surg*, 82 (3):940-947.
- Bouleti C, Himbert D, Iung B, Alos B, Kerneis C, Ghodbane W, Messika-Zeitoun D, Brochet E, Fassa AA, Depoix JP, Ou P, Nataf P, Vahanian A. 2015. Long-term outcome after transcatheter aortic valve implantation. *Heart*.
- Brown JW, Patel PM, Rodefeld MD, Turrentine MW. 2013. The Ross operation in adolescents. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*, 4 (4):403-411.
- Bruschi G, De Marco F, Martinelli L, Klugmann S. 2013a. CoreValve® transcatheter self-expandable aortic bioprosthesis. *Expert Review of Medical Devices*, 10 (1):15-26.
- Bruschi G, De Marco F, Martinelli L, Klugmann S. 2013b. CoreValve(R) transcatheter self-expandable aortic bioprosthesis. *Expert Rev Med Devices*, 10 (1):15-26.
- Butany J, Ahluwalia MS, Fayet C, Munroe C, Blit P, Ahn C. 2002. Hufnagel valve: the first prosthetic mechanical valve. *Cardiovasc Pathol*, 11 (6):351-353.
- Buz S, Pasic M, Unbehaun A, Hetzer R. 2012. Transcatheter aortic valve implantation in Jehovah's Witness patients with symptomatic severe aortic valve stenosis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 15 (4):766-768.

- Bydon M, Abt NB, Macki M, Brem H, Huang J, Bydon A, Tamargo RJ. 2014. Preoperative anemia increases postoperative morbidity in elective cranial neurosurgery. *Surg Neurol Int*, 5:156.
- Campbell M. 1968. The natural history of congenital aortic stenosis. *Br Heart J*, 30 (4):514-526.
- Carabello BA, Paulus WJ. 2009. Aortic stenosis. *Lancet*, 373 (9667):956-966.
- Carson JL, Duff A, Poses RM, Berlin JA, Spence RK, Trout R, Noveck H, Strom BL. 1996. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet*, 348 (9034):1055-1060.
- Cebotari S, Tudorache I, Schilling T, Haverich A. 2010. [Heart valve and myocardial tissue engineering]. *Herz*, 35 (5):334-341.
- Cebotari S, Tudorache I, Ciubotaru A, Boethig D, Sarikouch S, Goerler A, Lichtenberg A, Cheptanaru E, Barnaciuc S, Cazacu A, Maliga O, Repin O, Maniuc L, Breymann T, Haverich A. 2011. Use of fresh decellularized allografts for pulmonary valve replacement may reduce the reoperation rate in children and young adults: early report. *Circulation*, 124 (11 Suppl):S115-123.
- Chaikof EL. 2007. The development of prosthetic heart valves--lessons in form and function. *N Engl J Med*, 357 (14):1368-1371.
- Cheung A, Webb J, Verheye S, Moss R, Boone R, Leipsic J, Ree R, Banai S. 2014. Short-Term Results of Transapical Transcatheter Mitral Valve Implantation for Mitral Regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, 64 (17):1814-1819.
- Chockalingam A, Venkatesan S, Subramaniam T, Jagannathan V, Elangovan S, Alagesan R, Gnanavelu G, Dorairajan S, Krishna BP, Chockalingam V, Symptomatic Cardiac Obstruction-Pilot Study of Enalapril in Aortic S. 2004. Safety and efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors in symptomatic severe aortic stenosis: Symptomatic Cardiac Obstruction-Pilot Study of Enalapril in Aortic Stenosis (SCOPE-AS). *Am Heart J*, 147 (4):E19.
- Cioni M, Taramasso M, Giacomini A, Montorfano M, Latib A, Colombo A, Alfieri O, Maisano F. 2011. Transaxillary approach: short- and mid-term results in a single-center experience. *Innovations (Phila)*, 6 (6):361-365.
- Conradi L, Seiffert M, Treede H, Silaschi M, Baldus S, Schirmer J, Kersten JF, Meinertz T, Reichenspurner H. 2012. Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement: a propensity score analysis in patients at high surgical risk. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 143 (1):64-71.
- Conradi L, Schaefer A, Seiffert M, Schirmer J, Schaefer U, Schon G, Blankenberg S, Reichenspurner H, Treede H, Diemert P. 2015. Transfemoral TAVI without predilatation using balloon-expandable devices: a case-matched analysis. *Clin Res Cardiol*.
- Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, Boon NA, Scottish Aortic S, Lipid Lowering Trial IoRI. 2005. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med*, 352 (23):2389-2397.
- Cremer H, Bechtelsheimer H, Helpap B. 1972. [Forms and development of subvalvular aortic stenosis]. *Virchows Arch A Pathol Pathol Anat*, 355 (2):123-134.
- Cremer J, Schottler J, Petzina R, Hoffmann G. 2012. Stented bioprostheses in aortic position. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth*, 4 (2):83-87.
- Cribier A, Durand E, Eltchaninoff H. 2014. Patient selection for TAVI in 2014: is it justified to treat low- or intermediate-risk patients? The cardiologist's view. *EuroIntervention*, 10 Suppl U:U16-21.
- Cribier A, Savin T, Saoudi N, Behar P, Rocha P, Mechmeche R, Berland J, Letac B. 1986. [Percutaneous transluminal aortic valvuloplasty using a balloon catheter. A new

- therapeutic option in aortic stenosis in the elderly]. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 79 (12):1678-1686.
- Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB. 2002. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*, 106 (24):3006-3008.
- Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Nercolini D, Tapiero S, Litzler PY, Bessou JP, Babaliaros V. 2006. Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve: mid-term follow-up from the initial feasibility studies: the French experience. *J Am Coll Cardiol*, 47 (6):1214-1223.
- Czarny MJ, Resar JR. 2014. Diagnosis and management of valvular aortic stenosis. *Clin Med Insights Cardiol*, 8 (Suppl 1):15-24.
- D'Agostino RB, Jr. 1998. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med*, 17 (19):2265-2281.
- D'Onofrio A, Salizzoni S, Agrifoglio M, Cota L, Luzi G, Tartara PM, Cresce GD, Aiello M, Savini C, Cassese M, Cerillo A, Punta G, Cioni M, Gabbieri D, Zanchettin C, Agostinelli A, Mazzaro E, Di Gregorio O, Gatti G, Faggian G, Filippini C, Rinaldi M, Gerosa G. 2013. Medium term outcomes of transapical aortic valve implantation: results from the Italian Registry of Trans-Apical Aortic Valve Implantation. *Ann Thorac Surg*, 96 (3):830-835; discussion 836.
- da Costa FD, Costa AC, Prestes R, Domanski AC, Balbi EM, Ferreira AD, Lopes SV. 2010. The early and midterm function of decellularized aortic valve allografts. *Ann Thorac Surg*, 90 (6):1854-1860.
- Delgado V, Kapadia S, Schali J, Schuijff JD, Tuzcu EM, Bax JJ. 2012. Transcatheter aortic valve implantation: implications of multimodality imaging in patient selection, procedural guidance, and outcomes. *Heart*, 98 (9):743-754.
- Dewey TM, Brown D, Ryan WH, Herbert MA, Prince SL, Mack MJ. 2008. Reliability of risk algorithms in predicting early and late operative outcomes in high-risk patients undergoing aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 135 (1):180-187.
- Doebler K, Boukamp K, Mayer ED. 2012. Indication and structures and management of transcatheter aortic valve implantation: a review of the literature. *Thorac Cardiovasc Surg*, 60 (5):309-318.
- Dohmen PM, Konertz W. 2009. Tissue-engineered heart valve scaffolds. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 15 (6):362-367.
- Elmalem S, Dumonteil N, Marcheix B, Toulza O, Vellas B, Carrie D, Nourhashemi F. 2014. Health-related quality of life after transcatheter aortic valve implantation in elderly patients with severe aortic stenosis. *J Am Med Dir Assoc*, 15 (3):201-206.
- Elmistekawy E, Rubens F, Hudson C, McDonald B, Ruel M, Lam K, Mesana TG, Boodhwani M. 2013. Preoperative anaemia is a risk factor for mortality and morbidity following aortic valve surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 44 (6):1051-1055; discussion 1055-1056.
- Eltchaninoff H, Prat A, Gilard M, Leguerrier A, Blanchard D, Fournial G, Iung B, Donzeau-Gouge P, Tribouilloy C, Debrux JL, Pavie A, Gueret P, Investigators FR. 2011. Transcatheter aortic valve implantation: early results of the FRANCE (French Aortic National CoreValve and Edwards) registry. *Eur Heart J*, 32 (2):191-197.
- Erdmann E. 2011. *Klinische Kardiologie Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße* Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Escarcega RO, Lipinski MJ, Magalhaes MA, Baker NC, Minha S, Okubagzi PG, Torguson R, Chen F, Ben-Dor I, Satler LF, Pichard AD, Waksman R. 2015. Impact of blood transfusions on short- and long-term mortality in patients who underwent transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*, 115 (1):93-99.

- Ferrari E, von Segesser LK. 2010. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI): state of the art techniques and future perspectives. *Swiss Med Wkly*, 140:w13127.
- Ferrari MW. 2003. Entwicklung eines Verfahrens zum transvaskulären Aortenklappenersatz Jena: Thüringer Universitäts- und Landesbibliothek.
- Frömke J. 2003. Standardoperationen in der Herzchirurgie mit 49 Tabellen. Darmstadt: Steinkopff.
- Fusari M, Bona V, Muratori M, Salvi L, Salis S, Tamborini G, Biglioli P. 2012. Transcatheter vs. surgical aortic valve replacement: a retrospective analysis assessing clinical effectiveness and safety. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 13 (4):229-241.
- Gibbon JH, Jr. 1954. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med*, 37 (3):171-185; passim.
- Gott VL, Alejo DE, Cameron DE. 2003. Mechanical heart valves: 50 years of evolution. *Ann Thorac Surg*, 76 (6):S2230-2239.
- Greten H, Rinninger F, Greten T, Amling M. 2010. Innere Medizin 395 Tabellen. 13., vollst. überarb. und erw. Aufl. Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme.
- Grube E, Laborde JC, Zickmann B, Gerckens U, Felderhoff T, Sauren B, Bootsvelde A, Buellesfeld L, Iversen S. 2005. First report on a human percutaneous transluminal implantation of a self-expanding valve prosthesis for interventional treatment of aortic valve stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv*, 66 (4):465-469.
- Gulbins H, Kreuzer E, Reichart B. 2003. Homografts: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 1 (4):533-539.
- Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC. 2004. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood*, 104 (8):2263-2268.
- Gutsche JT, Patel PA, Walsh EK, Sophocles A, Chern SS, Jones DB, Anwaruddin S, Desai ND, Weiss SJ, Augoustides JG. 2015. New Frontiers in Aortic Therapy: Focus on Current Trials and Devices in Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Cardiothorac Vasc Anesth*.
- Hebert PC, Wells G, Tweeddale M, Martin C, Marshall J, Pham B, Blajchman M, Schweitzer I, Pagliarello G. 1997. Does transfusion practice affect mortality in critically ill patients? Transfusion Requirements in Critical Care (TRICC) Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group. *Am J Respir Crit Care Med*, 155 (5):1618-1623.
- Hein R, Abdel-Wahab M, Sievert H, Kuck KH, Voehringer M, Hambrecht R, Sack S, Hauptmann KE, Senges J, Zahn R, Mudra H, German Transcatheter Aortic Valve Interventions Registry I. 2013. Outcome of patients after emergency conversion from transcatheter aortic valve implantation to surgery. *EuroIntervention*, 9 (4):446-451.
- Henne-Bruns D, Barth E. 2012. Chirurgie 292 Tabellen. 4., aktualisierte Aufl. Aufl. Stuttgart: Thieme.
- Herold G. 2010.
- Herrmann S, Niemann M, Stork S, Hu K, Voelker W, Ertl G, Weidemann F. 2013. [Low flow/low gradient aortic valve stenosis : clinical and diagnostic management]. *Herz*, 38 (3):261-268.
- Hirner A, Weise K, Ziegler M Chirurgie 234 Tabellen, 427 Textboxen mit vertiefendem Wissen ; [inklusive CD-ROM mit 36 Videofilmen] [Inhaltsverzeichnis]. <http://d-nb.info/98931748X/04>.
- Holzhey DM, Shi W, Rastan A, Borger MA, Hansig M, Mohr FW. 2012. Transapical versus conventional aortic valve replacement--a propensity-matched comparison. *Heart Surg Forum*, 15 (1):E4-8.
- Hufnagel CA, Harvey WP. 1953. The surgical correction of aortic regurgitation preliminary report. *Bull Georgetown Univ Med Cent*, 6 (3):60-61.

- Ivanov J, Weisel RD, David TE, Naylor CD. 1998. Fifteen-year trends in risk severity and operative mortality in elderly patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*, 97 (7):673-680.
- Julius BK, Spillmann M, Vassalli G, Villari B, Eberli FR, Hess OM. 1997. Angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. Mechanisms and pathophysiological concepts. *Circulation*, 95 (4):892-898.
- Kahle R, Dietrich R. 1996. [Arguments of Jehovah's Witnesses for refusing blood transfusions]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 31 (8):490-491.
- Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, Tuzcu EM, Svensson LG, Kodali S, Webb JG, Mack MJ, Douglas PS, Thourani VH, Babaliaros VC, Herrmann HC, Szeto WY, Pichard AD, Williams MR, Fontana GP, Miller DC, Anderson WN, Smith CR, investigators Pt, Akin JJ, Davidson MJ. 2015. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet*.
- Kempfert J, Mohr FW, Walther T. 2009. Minimally invasive aortic valve surgery: where now and where to next? *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 7 (5):451-453.
- Kempfert J, Treede H, Rastan AJ, Schonburg M, Thielmann M, Sorg S, Mohr FW, Walther T. 2013. Transapical aortic valve implantation using a new self-expandable bioprosthesis (ACURATE TA): 6-month outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg*, 43 (1):52-56; discussion 57.
- Knudsen LL, Andersen HR, Hasenkam JM. 1993. Catheter-implanted prosthetic heart valves. Transluminal catheter implantation of a new expandable artificial heart valve in the descending thoracic aorta in isolated vessels and closed chest pigs. *Int J Artif Organs*, 16 (5):253-262.
- Kretschmer V, Gombotz H, Rump G, Weippert-Kretschmer M, Kretschmer Gombotz R. 2008. Transfusionsmedizin - klinische Hämotherapie Kurzlehrbuch für Klinik und Praxis ; 54 Tabellen. Stuttgart [u.a.]: Thieme.
- Lapp H, Krakau I Das Herzkatheterbuch diagnostische und interventionelle Kathetertechniken ; [inklusive DVD] [Inhaltstext]. http://deposit.d-nb.de/cgi-bin/dokserv?id=4425812&prov=M&dok_var=1&dok_ext=htm.
- Lasocki S, Krauspe R, von Heymann C, Mezzacasa A, Chainey S, Spahn DR. 2015. PREPARE: the prevalence of perioperative anaemia and need for patient blood management in elective orthopaedic surgery: A multicentre, observational study. *Eur J Anaesthesiol*, 32 (3):160-167.
- Latib A, Maisano F, Colombo A, Klugmann S, Low R, Smith T, Davidson C, Harreld JH, Bruschi G, DeMarco F. 2014. Transcatheter aortic valve implantation of the direct flow medical aortic valve with minimal or no contrast. *Cardiovasc Revasc Med*, 15 (4):252-257.
- Leon MB, Nikolsky E. 2010. The next revolution: percutaneous aortic valve replacement. *Rambam Maimonides Med J*, 1 (2):e0016.
- Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S, Investigators PT. 2010. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*, 363 (17):1597-1607.
- Leontyev S, Walther T, Borger MA, Lehmann S, Funkat AK, Rastan A, Kempfert J, Falk V, Mohr FW. 2009. Aortic valve replacement in octogenarians: utility of risk stratification with EuroSCORE. *Ann Thorac Surg*, 87 (5):1440-1445.
- Lichtenstein KM, Kim JM, Gao M, Soon JL, Cheung A, Wood D, Webb JG, Ye J. 2014. Surgical risk algorithm as a measure of successful adoption of transapical transcatheter aortic valve implantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 147 (5):1524-1528.

- Lutter G, Lozonschi L, Ebner A, Gallo S, Marin y Kall C, Missov E, de Marchena E. 2014. First-in-human off-pump transcatheter mitral valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv*, 7 (9):1077-1078.
- Makkar RR, Jilaihawi H, Mack M, Chakravarty T, Cohen DJ, Cheng W, Fontana GP, Bavaria JE, Thourani VH, Herrmann HC, Pichard A, Kapadia S, Babaliaros V, Whisenant BK, Kodali SK, Williams M, Trento A, Smith CR, Teirstein PS, Cohen MG, Xu K, Tuzcu EM, Webb JG, Leon MB. 2014. Stratification of outcomes after transcatheter aortic valve replacement according to surgical inoperability for technical versus clinical reasons. *J Am Coll Cardiol*, 63 (9):901-911.
- Malaisrie SC, McDonald E, Kruse J, Li Z, McGee EC, Jr., Abicht TO, Russell H, McCarthy PM, Andrei AC. 2014. Mortality While Waiting for Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Surg*.
- Matthews AM. 1998. The development of the Starr-Edwards heart valve. *Tex Heart Inst J*, 25 (4):282-293.
- Metzler B, Winkler B. 2012. SYNTAX, STS and EuroSCORE - how good are they for risk estimation in atherosclerotic heart disease? *Thromb Haemost*, 108 (6):1065-1071.
- Michel P, Roques F, Nashef SA, Euro SPG. 2003. Logistic or additive EuroSCORE for high-risk patients? *Eur J Cardiothorac Surg*, 23 (5):684-687; discussion 687.
- Mohr FW, Holzhey D, Mollmann H, Beckmann A, Veit C, Figulla HR, Cremer J, Kuck KH, Lange R, Zahn R, Sack S, Schuler G, Walther T, Beyersdorf F, Bohm M, Heusch G, Funkat AK, Meinertz T, Neumann T, Papoutsis K, Schneider S, Welz A, Hamm CW, for the GEB. 2014. The German Aortic Valve Registry: 1-year results from 13 680 patients with aortic valve diseasedagger. *Eur J Cardiothorac Surg*.
- Morita K, Kurosawa H, Sakamoto Y, Koyanagi K, Uno Y, Ishii S, Shimizu S, Tatara A, Sugiyama K, Inoue N. 2000. [Midterm results of total aortic root replacement with pulmonary autograft (Ross operation)]. *Kyobu Geka*, 53 (4):269-274.
- Motloch LJ, Rottlaender D, Reda S, Larbig R, Bruns M, Muller-Ehmsen J, Strauch J, Madershahian N, Erdmann E, Wahlers T, Hoppe UC. 2012. Local versus general anesthesia for transfemoral aortic valve implantation. *Clin Res Cardiol*, 101 (1):45-53.
- Muensterer A, Mazzitelli D, Ruge H, Wagner A, Hettich I, Piazza N, Lange R, Bleiziffer S. 2013. Safety and efficacy of the subclavian access route for TAVI in cases of missing transfemoral access. *Clin Res Cardiol*, 102 (9):627-636.
- Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A, Khreiss M, Dahdaleh FS, Khavandi K, Sfeir PM, Soweid A, Hoballah JJ, Taher AT, Jamali FR. 2011. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet*, 378 (9800):1396-1407.
- Mussardo M, Latib A, Chieffo A, Godino C, Ielasi A, Cioni M, Takagi K, Davidavicius G, Montorfano M, Maisano F, Carlino M, Franco A, Covelto RD, Spagnolo P, Grimaldi A, Alfieri O, Colombo A. 2011. Periprocedural and short-term outcomes of transfemoral transcatheter aortic valve implantation with the Sapien XT as compared with the Edwards Sapien valve. *JACC Cardiovasc Interv*, 4 (7):743-750.
- Nagele H, Doring V, Rodiger W, Kalmar P. 2000. [Aortic valve replacement with homografts. An overview]. *Herz*, 25 (7):651-658.
- Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. 1999. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*, 16 (1):9-13.
- Neragi-Miandoab S, Skripochnik E, Salemi A, Girardi L. 2013. Recently patented transcatheter aortic valves in clinical trials. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*, 8 (3):186-191.
- Neumann A, Sarikouch S, Breymann T, Cebotari S, Boethig D, Horke A, Beerbaum P, Westhoff-Bleck M, Bertram H, Ono M, Tudorache I, Haverich A, Beutel G. 2014.

- Early systemic cellular immune response in children and young adults receiving decellularized fresh allografts for pulmonary valve replacement. *Tissue Eng Part A*, 20 (5-6):1003-1011.
- Noyez L, Kievit PC, van Swieten HA, de Boer MJ. 2012. Cardiac operative risk evaluation: The EuroSCORE II, does it make a real difference? *Neth Heart J*, 20 (12):494-498.
- Nozohoor S, Sjogren J, Ivert T, Hoglund P, Nilsson J. 2011. Validation of a modified EuroSCORE risk stratification model for cardiac surgery: the Swedish experience. *Eur J Cardiothorac Surg*, 40 (1):185-191.
- Nuis RJ, Sinning JM, Rodes-Cabau J, Gotzmann M, van Garsse L, Kefer J, Bosmans J, Yong G, Dager AE, Revilla-Orodea A, Urena M, Nickenig G, Werner N, Maessen J, Astarci P, Perez S, Benitez LM, Amat-Santos IJ, Lopez J, Dumont E, van Mieghem N, van Gelder T, van Domburg RT, de Jaegere PP. 2013. Prevalence, factors associated with, and prognostic effects of preoperative anemia on short- and long-term mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Circ Cardiovasc Interv*, 6 (6):625-634.
- Nwaejike N, Mills K, Stables R, Field M. 2015. Balloon aortic valvuloplasty as a bridge to aortic valve surgery for severe aortic stenosis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 20 (3):429-435.
- O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, Normand SL, DeLong ER, Shewan CM, Dokholyan RS, Peterson ED, Edwards FH, Anderson RP, Society of Thoracic Surgeons Quality Measurement Task F. 2009. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2--isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg*, 88 (1 Suppl):S23-42.
- Pavcnik D, Wright KC, Wallace S. 1992. Development and initial experimental evaluation of a prosthetic aortic valve for transcatheter placement. *Work in progress. Radiology*, 183 (1):151-154.
- Piazza N, Lange R, Martucci G, Serruys PW. 2012. Patient selection for transcatheter aortic valve implantation: patient risk profile and anatomical selection criteria. *Arch Cardiovasc Dis*, 105 (3):165-173.
- Rader F, Sachdev E, Arsanjani R, Siegel RJ. 2014. Left Ventricular Hypertrophy in Valvular Aortic Stenosis Mechanisms and Clinical Implications. *Am J Med*.
- Raheem S, Popma JJ. 2012. Clinical studies assessing transcatheter aortic valve replacement. *Methodist Debaque Cardiovasc J*, 8 (2):13-18.
- Reardon MJ, Adams DH, Coselli JS, Deeb GM, Kleiman NS, Chetcuti S, Yakubov SJ, Heimansohn D, Hermiller J, Jr., Hughes GC, Harrison JK, Khabbaz K, Tadros P, Zorn GL, 3rd, Merhi W, Heiser J, Petrossian G, Robinson N, Maini B, Mumtaz M, Lee JS, Gleason TG, Resar J, Conte J, Watson D, Chenoweth S, Popma JJ, CoreValve USCI. 2014. Self-expanding transcatheter aortic valve replacement using alternative access sites in symptomatic patients with severe aortic stenosis deemed extreme risk of surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*.
- Ribichini F, Pesarini G, Feola M, Agostini M, Molinari G, Rossi A, Faggian G, Vassanelli C. 2013. Transcatheter tricuspid valve implantation by femoral approach in trivalvular heart disease. *Am J Cardiol*, 112 (7):1051-1053.
- Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. 2003. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J*, 24 (9):881-882.
- Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gabrielle F, Gams E, Harjula A, Jones MT, Pintor PP, Salamon R, Thulin L. 1999. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*, 15 (6):816-822; discussion 822-813.
- Rosenhek R. 2009. [Aortic stenosis]. *Rev Prat*, 59 (2):178-181.

- Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, Czerny M, Mundigler G, Graf S, Bergler-Klein J, Grimm M, Gabriel H, Maurer G. 2010. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation*, 121 (1):151-156.
- Rosenhek R, Iung B, Tornos P, Antunes MJ, Prendergast BD, Otto CM, Kappetein AP, Stepinska J, Kaden JJ, Naber CK, Acarturk E, Gohlke-Barwolf C. 2012. ESC Working Group on Valvular Heart Disease Position Paper: assessing the risk of interventions in patients with valvular heart disease. *Eur Heart J*, 33 (7):822-828, 828a, 828b.
- Ross DN. 1962. Homograft replacement of the aortic valve. *Lancet*, 2 (7254):487.
- Ross J, Jr., Braunwald E. 1968. Aortic stenosis. *Circulation*, 38 (1 Suppl):61-67.
- Sabate M, Canovas S, Garcia E, Hernandez Antolin R, Maroto L, Hernandez JM, Alonso Briaes JH, Munoz Garcia AJ, Gutierrez-Ibanes E, Rodriguez-Roda J, collaborators of the TNG. 2013. In-hospital and mid-term predictors of mortality after transcatheter aortic valve implantation: data from the TAVI National Registry 2010-2011. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 66 (12):949-958.
- Salerno G, Schmidt FP, Bigazzi MC, Sordelli C, Bianchi R, Golino P, Calabro P, Russo MG, Calabro R, Pacileo G. 2014. Preoperative evaluation before MitraClip((R)): present and future perspective. *Future Cardiol*, 10 (6):725-744.
- Schlingloff F, Schafer U, Frerker C, Schmoeckel M, Bader R. 2014. Transcatheter aortic valve implantation of a second-generation valve for pure aortic regurgitation: procedural outcome, haemodynamic data and follow-up. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 19 (3):388-393.
- Schmid C. 2014. Leitfaden Erwachsenenherzchirurgie Berlin, Heidelberg ;s.l.: Springer Berlin Heidelberg.
- Seiffert M, Conradi L, Terstesse AC, Koschyk D, Schirmer J, Schnabel RB, Wilde S, Ojeda FM, Reichenspurner H, Blankenberg S, Schafer U, Treede H, Diemert P. 2014a. Blood transfusion is associated with impaired outcome after transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv*.
- Seiffert M, Sinning JM, Meyer A, Wilde S, Conradi L, Vasa-Nicotera M, Ghanem A, Kempfert J, Hammerstingl C, Ojeda FM, Kim WK, Koschyk DH, Schirmer J, Baldus S, Grube E, Mollmann H, Reichenspurner H, Nickenig G, Blankenberg S, Diemert P, Treede H, Walther T, Werner N, Schnabel RB. 2014b. Development of a risk score for outcome after transcatheter aortic valve implantation. *Clin Res Cardiol*, 103 (8):631-640.
- Siewert JR, Allgöwer M, Bumm R. 2006. Chirurgie mit integriertem Fallquiz - 40 Fälle nach neuer AO. 8., komplett überarb. Aufl. Aufl. Heidelberg [u.a.]: Springer Medizin.
- Silaschi M, Conradi L, Seiffert M, Schnabel R, Schon G, Blankenberg S, Reichenspurner H, Diemert P, Treede H. 2014. Predicting Risk in Transcatheter Aortic Valve Implantation: Comparative Analysis of EuroSCORE II and Established Risk Stratification Tools. *Thorac Cardiovasc Surg*.
- Sinning JM, Werner N, Nickenig G, Grube E. 2012a. Next-generation transcatheter heart valves: current trials in Europe and the USA. *Methodist Debaque Cardiovasc J*, 8 (2):9-12.
- Sinning JM, Werner N, Nickenig G, Grube E. 2012b. Medtronic CoreValve Evolut valve. *EuroIntervention*, 8 Suppl Q:Q94-96.
- Skillington PD, Mokhles MM, Wilson W, Grigg L, Larobina M, O'Keefe M, Takkenberg J. 2013. Inclusion cylinder method for aortic valve replacement utilising the Ross operation in adults with predominant aortic stenosis - 99% freedom from re-operation on the aortic valve at 15 years. *Glob Cardiol Sci Pract*, 2013 (4):383-394.
- Smebye ML, Iversen EK, Hoiegggen A, Flaa A, Os I, Kjeldsen SE, Olsen MH, Chattopadhyay A, Hille DA, Lyle PA, Devereux RB, Dahlof B. 2007. Effect of hemoglobin levels on

- cardiovascular outcomes in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy (from the LIFE study). *Am J Cardiol*, 100 (5):855-859.
- Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ, Investigators PT. 2011. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*, 364 (23):2187-2198.
- Sochman J, Peregrin JH, Pavcnik D, Timmermans H, Rosch J. 2000. Percutaneous transcatheter aortic disc valve prosthesis implantation: a feasibility study. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 23 (5):384-388.
- Speir A, Henry LL, Hunt SL, Holmes SD, Ad N. 2013. Health-related quality of life following isolated aortic valve surgery: is earlier intervention better? *J Heart Valve Dis*, 22 (3):270-275.
- Sudkamp M, Geissler HJ, Holzl P, de Vivie ER. 2000. [Risk stratification in heart surgery: do risk scores facilitate the determination of indications?]. *Z Kardiol*, 89 (8):667-673.
- Sundermann SH, Holzhey D, Bleiziffer S, Treede H, Jacobs S, Falk V. 2014. Second-generation transapical valves: the Medtronic Engager system. *Multimed Man Cardiothorac Surg*, 2014:mmu001.
- Tarsia G, Smaldone C, Viceconte NG, Osanna RA, Santillo V, Cuda C, Polosa D, Costantino MF, Del Prete G, Pittella G, Scarano E, Cappiello P, Di Natale M, Sisto F, Marraudino N, Lisanti P. 2014. Lower cardiovascular mortality with Medtronic CoreValve versus Edwards SAPIEN in patients with aortic valve stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol*, 177 (2):520-522.
- Tchetche D, Van der Boon RM, Dumonteil N, Chieffo A, Van Mieghem NM, Farah B, Buchanan GL, Saady R, Marcheix B, Serruys PW, Colombo A, Carrie D, De Jaegere PP, Fajadet J. 2012. Adverse impact of bleeding and transfusion on the outcome post-transcatheter aortic valve implantation: insights from the Pooled-Rotterdam-Milano-Toulouse In Collaboration Plus (PRAGMATIC Plus) initiative. *Am Heart J*, 164 (3):402-409.
- Treede H, Rastan A, Ferrari M, Ensminger S, Figulla HR, Mohr FW. 2012a. JenaValve. *EuroIntervention*, 8 Suppl Q:Q88-93.
- Treede H, Mohr FW, Baldus S, Rastan A, Ensminger S, Arnold M, Kempfert J, Figulla HR. 2012b. Transapical transcatheter aortic valve implantation using the JenaValve system: acute and 30-day results of the multicentre CE-mark study. *Eur J Cardiothorac Surg*, 41 (6):e131-138.
- Tzifa A, Momenah T, Al Sahari A, Al Khalaf K, Papagiannis J, Qureshi SA. 2014. Transcatheter valve-in-valve implantation in the tricuspid position. *EuroIntervention*, 10 (8):995-999.
- Ullrich L. 2010. Intensivpflege und Anästhesie 187 Tabellen ; [mit 16 Filmen auf DVD ; von führenden Weiterbildungseinrichtungen empfohlen]. 2., neu bearb. und erw. Aufl. Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme.
- Vahanian A, Himbert D, Brochet E, Depoix JP, Iung B, Nataf P. 2012a. Transcatheter aortic valve implantation: our vision of the future. *Arch Cardiovasc Dis*, 105 (3):181-186.
- Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Iung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M, Guidelines ESCCfP, Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of C, European Association for Cardio-Thoracic S. 2012b. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the

- European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg*, 42 (4):S1-44.
- Vanhuyse F, Maureira P, Folliguet T, Villemot JP. 2013. Predictive value of five risk scores to predict outcomes after aortic valve replacement in octogenarians. *J Heart Valve Dis*, 22 (4):517-523.
- Vavuranakis M, Voudris V, Vrachatis DA, Thomopoulou S, Toutouzas K, Karavolias G, Tolios I, Sbarouni E, Lazaros G, Chrysohoou C, Khoury M, Brili S, Balanika M, Moldovan C, Stefanadis C. 2010. Transcatheter aortic valve implantation, patient selection process and procedure: two centres' experience of the intervention without general anaesthesia. *Hellenic J Cardiol*, 51 (6):492-500.
- Walther T, Kempfert J, Mohr FW. 2012a. Transcatheter aortic valve implantation: surgical perspectives. *Arch Cardiovasc Dis*, 105 (3):174-180.
- Walther T, Thielmann M, Kempfert J, Schroefel H, Wimmer-Greinecker G, Treede H, Wahlers T, Wendler O. 2012b. PREVAIL TRANSAPICAL: multicentre trial of transcatheter aortic valve implantation using the newly designed bioprosthesis (SAPIEN-XT) and delivery system (ASCENDRA-II). *Eur J Cardiothorac Surg*, 42 (2):278-283; discussion 283.
- Walther T, Thielmann M, Kempfert J, Schroefel H, Wimmer-Greinecker G, Treede H, Wahlers T, Wendler O. 2013. One-year multicentre outcomes of transapical aortic valve implantation using the SAPIEN XT valve: the PREVAIL transapical study. *Eur J Cardiothorac Surg*, 43 (5):986-992.
- Wang TK, Choi DH, Stewart R, Gamble G, Haydock D, Ruygrok P. 2014. Comparison of four contemporary risk models at predicting mortality after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*.
- Wendt D, Osswald BR, Kayser K, Thielmann M, Tossios P, Massoudy P, Kamler M, Jakob H. 2009. Society of Thoracic Surgeons score is superior to the EuroSCORE determining mortality in high risk patients undergoing isolated aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg*, 88 (2):468-474; discussion 474-465.
- Wilbring M, Tugtekin SM, Alexiou K, Simonis G, Matschke K, Kappert U. 2013. Transapical transcatheter aortic valve implantation vs conventional aortic valve replacement in high-risk patients with previous cardiac surgery: a propensity-score analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*, 44 (1):42-47.
- Willson AB, Rodes-Cabau J, Wood DA, Leipsic J, Cheung A, Toggweiler S, Binder RK, Freeman M, DeLarochelliere R, Moss R, Nombela-Franco L, Dumont E, Szummer K, Fontana GP, Makkar R, Webb JG. 2012. Transcatheter aortic valve replacement with the St. Jude Medical Portico valve: first-in-human experience. *J Am Coll Cardiol*, 60 (7):581-586.

Anhang

Lebenslauf

Salih, Ewan

geboren am 05.03.1985 in Suleimaniya im Nordirak

Schulausbildung:

1991-1997	Botan-Grundschule, Irak
1997-2000	Xanzad-Schule für mittlere Reife, Irak
2000-2003	Heinrich-Ahrens-Hauptschule, Salzgitter
2003-2007	Fachgymnasium Wirtschaft, Salzgitter

Akademischer Werdegang:

10.2007-05.2014	Studium der Humanmedizin an der Friedrich Schiller-Universität Jena
03.2010	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Famulaturen:

09.2010	Allgemeinmedizinische Praxis, Jena
08.2011	Anästhesie, St.-Willehad-Hospital, Wilhelmshaven
09.2011	Innere Medizin, Naemi-Wilke-Stift, Guben
08.2012	Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie der FSU, Jena

Promotion:

11.2012	Annahme als Doktorandin an der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena
---------	---

Praktisches Jahr:

02.2013-06.2013	Erster Tertial: Innere Medizin, Thüringen-Kliniken „Georgius Agricola“, Rudolstadt
06.2013-09.2013	Zweiter Tertial: Allgemein- und Viszeralchirurgie, Thüringen-Kliniken „Georgius Agricola“, Saalfeld
09.2013-01.2014	Dritter Tertial: Gemeinschaftspraxis für Allgemein- und Innere Medizin, Jena
05.2014	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Tätigkeiten:

Seit 04.2015	Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein, als Assistenzärztin der Innere Medizin, Standort Nastätten
--------------	---

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Friedrich- Schiller-Universität Jena bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr Prof. Dr.med. Dr. disc. pol. M. Ferrari, Prof. Dr. med. K. Hekmat, Herr Dr. med. T. Sandhaus und Herr Dr.rer. pol. T. Lehmann.

die Hilfe eines Promotionsberater nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und,

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Danksagung

Herzlichen Dank an Herrn Professor Dr. med. Dr. disc. pol. Markus Wolfgang Ferrari für seine wissenschaftliche Betreuung. Herrn Professor Dr. med. Khosro Hekmat möchte ich für die Ermöglichung der Bearbeitung des Themas danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Tim Sandhaus für die großartige Betreuung von der herzchirurgischen Seite.

Für die statistische Beratung danke ich Herrn Dr. rer. pol. T. Lehmann.

Der FAZIT-Stiftung möchte ich für die finanzielle Unterstützung in der Abschlussphase meiner Promotion meinen Dank aussprechen.

Großer Dank gilt auch meinen Freunden, besonders Christina Beck und Jan Schoner, die für mich da waren.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie, besonders meinen Eltern Anwar Salih und Media Salih sowie meinen Geschwistern großen Dank dafür schenken, dass sie jeder Zeit an meiner Seite gestanden haben und mich unterstützten.